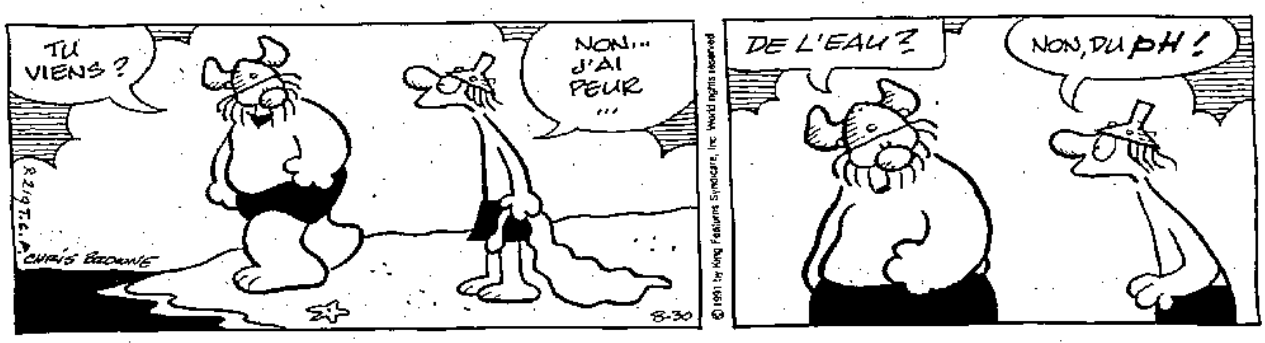
HÄGAR DUNOR LE VIKING par Dik Browne



L'EQUILIBRE ACIDE-BASE

Pr Philippe BAELE
Service d'Anesthésiologie
UCL Saint-Luc

Révisé en août 2012

Avec la collaboration du Dr David KAHN

"LIFE is a struggle, not against sin, not against the Money Power, not against malicious animal magnetism, but against hydrogen ions."

H. L. Mencken

TABLE DES MATIERES

I. Définitions 4
1. pH
2. Acide 5
3. pH physiologique 5
4. Tampons - Bicarbonate - Équation d'Henderson-Hasselbach 6

II. Régulation de l'équilibre acide-base 9
1. La production acide 9
2. Le rôle des tampons 10
3. Le transport des acides 11
4. L'élimination respiratoire du CO_2 13
Cas particulier : l'insuffisant respiratoire chronique 15
5. Le rôle du rein : conserver le bicarbonate et excréter les acides non volatils 16
Les quantités 16
Chaque bicarbonate conservé exige l'excrétion d'un proton 17
Le mécanisme de reprise active de bicarbonate 17
Chlore et Bicarbonate 18
Excrétion des acides non volatils et formation de sels urinaires 19
Résumé des actions du rein 21
Les stimuli de la rétention de bicarbonate par le rein 22
6. Interaction entre pH et kaliémie 23
7. Résumé concernant les mécanismes de compensation 24

III. Les mesures de laboratoire et valeurs dérivées 25

IV. Les désordres simples et l'équilibre acide-base. 26
A. L'acidose métabolique 27
B. L'alcalose métabolique 31
C. Les acidoses respiratoires (aiguë et chronique) 33
D. Les alcaloses respiratoires (aiguë et chronique) 35

V. Quelques désordres complexes de l'équilibre acide-base 38
A. Acidose mixte 38
B. Alcalose mixte 39
C. Acidose respiratoire et alcalose métabolique 40
D. Alcalose respiratoire et acidose métabolique 40
E. Conclusion 40

Nomogramme de Siggaard-Andersen-Levesque : manuel d'utilisation 41
Règles de compréhension 42
Comment décrire un résultat de gazométrie ? 48
Exemples cliniques 49

Réponses aux questions 52

Références 55

I. DEFINITIONS

1. Le pH

Chaque molécule est en équilibre constant avec les éléments qui la constituent. L'eau qui représente plus de 50 % du volume du corps humain n'échappe pas à la règle.
Sa réaction de dissociation s'écrit :

$$H_2O \leftrightarrow OH^- + H^+$$

La proportion des trois substances impliqués dans cette réaction ne varie guère dans des conditions de pression et de température habituelles : elle est définie par une "constante de dissociation".

$$K_w = \frac{[OH^-] * [H^+]}{[H_2O]} = \frac{1}{10^{15}} = 10^{-15}$$

En d'autres termes, en temps normal une seule molécule d'eau sur 10^{15} (mille millions de millions) est présente sous forme dissociée. Pour éviter de manipuler des chiffres énormes, on a pris l'habitude de noter uniquement les exposants de 10, les logarithmes. Comme il s'agit le plus souvent de fractions extrêmement petites, on note ces logarithmes affectés du signe moins. On les appelle alors "*puissance*". Ainsi :

$$Kw' = [H^+] * [OH^-] = 10^{-14} = 10^{-7} * 10^{-7}$$

et **$[H^+] = 10^-7 = [OH^-]$**

on énonce que la "*puissance Hydrog*ène" égale 7 et est égale à la "*puissance hydroxyle*" de l'eau. Dans cette situation la solution est dite "*neutre*".

On écrit $\log \frac{1}{[H^+]} = pH_{H_2O} = 7 = pOH_{H_2O} = \log \frac{1}{[OH^-]}$

Les pH s'expriment en "unités de pH", ce sont des nombres purs.

2. Un acide

Est une molécule qui donne un ion H^+ (encore appelé proton), quand elle se dissocie :

$$\text{Acide} \leftrightarrow H^+ + \text{Base}^-$$

La constante de dissociation de cette réaction s'écrit :

$$Ka = \frac{[H^+] * [\text{Base}^-]}{[\text{Acide}]} \quad \text{et on appelle } pKa = -\log Ka$$

Si un acide est fort (par exemple HCl, l'acide chlorhydrique), il se dissocie fort dans de l'eau, son Ka et grand et sont pKa est petit.

Si on ajoute un acide dans de l'eau la concentration $[H^+]$ augmentera au delà de 10^{-7} et le pH de la solution deviendra plus petit que 7.

Contrairement aux autres ions positifs (K^+, Na^+), l'ion H^+ est très réactif et sa petite taille lui permet une grande mobilité. Il se combine très facilement aux molécules porteuses de charges négatives comme le sont beaucoup de protéines constitutives de la cellule, y compris les sites actifs de nombreux enzymes. La liaison d'ions H^+ à ces endroits peut en modifier la conformation ou interférer avec l'activité de ces enzymes. Un ion H^+ excédentaire en liberté est donc un hôte particulièrement indésirable dans notre organisme et même de très faibles concentrations en sont dangereuses. Le pH du milieu intérieur est le régulateur du degré d'ionisation de nos cellules et donc de la plupart des réactions de synthèse des molécules biologiques.

3. Chez l'homme

À 37° - le pH des cellules = pH_i = 6,8 et $[H^+]_i$ = 160 nM/L (nanomôles par litre)

- le pH du liquide extracellulaire = pH_o = 7,4 et $[H+]_o$ = 40 nM/L

Le gradient de concentration en ions H^+ entre les cellules et le milieu qui les environne provient de l'activité métabolique des cellules, et favorise l'expulsion des ions H^+ vers le liquide extracellulaire.

Le pH du sang artériel est normalement de 7,4 ± 0,05 unités.

On appelle ALCALÉMIE un pH sanguin > 7,45 ; elle est sévère si pH > 7,6

ACIDÉMIE un pH sanguin < 7,35 ; elle est sévère si pH < 7,2

ALCALOSE toute condition qui provoque une alcalémie

ACIDOSE toute condition qui provoque une acidémie.

L'échelle des taux d'acidité rencontrée en médecine est la suivante :

au pH 7,0 correspond une concentration $[H^+]$ de 100 nM/L

7,2 correspond une concentration $[H^+]$ de 64 nM/L

7,4 correspond une concentration $[H^+]$ de 40 nM/L (0,000000040 Equivalents/L)

7,6 correspond une concentration $[H^+]$ de 25 nM/L

8,0 correspond une concentration $[H^+]$ de 10 nM/L

Ceci rappelle que **de faibles différences de pH** (notation logarithmique) **représentent de fortes différences de concentrations mesurées. Un pH abaissé de une unité représente une concentration $[H^+]$ multipliée par 10.**

Des valeurs de pH artériel < 6,9 ou > 7,9 sont généralement considérées comme incompatibles avec la survie.

Note : les valeurs de pH_i et de pH_o indiquées ci-dessus sont des valeurs moyennes. En réalité, chaque tissu fonctionne à un pH qui lui est optimal. Par exemple le pH du liquide céphalorachidien = pHicr = 7.32 .

4. Les tampons

Un tampon est une base faible qui accepte des H^+ présents dans une solution pour donner un acide faible. Lorsqu'on ajoute un acide fort à une solution qui contient un tampon, le pH du mélange ne change pas, et reste proche du pKa de ce tampon, tant que le tampon n'a pas été entièrement consommé par les nouveaux H^+. Pour être utile, un tampon doit donc être présent en quantité suffisante pour capter tous les ions H^+.

L'exemple-type est le bicarbonate (HCO_3^-) qui, combiné à un ion H^+ donne l'acide carbonique

$$HCO_3^- + H^+ \leftrightarrow H_2CO_3$$

Pour l'organisme, les tampons efficaces sont ceux qui tendent à maintenir le pH du milieu intérieur dans les étroites limites compatibles avec la vie. Les bons tampons sont donc ceux dont le pKa est proche du pH idéal de la cellule c'est-à-dire 6,8.

Trois exemples de "bons tampons" :

- le bicarbonate, qui vire au pH 6,1
- le phosphate, qui vire au pH 6,8
- les protéines, car elles contiennent un acide aminé - l'histidine - qui vire au pH 6,8.

L'acide carbonique H_2CO_3 est instable et tend à se séparer en dioxyde de carbone ("gaz carbonique") et en eau :

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow (H_2CO_3) \longrightarrow\longrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

$$\text{Où } [H^+] = 800 \times \frac{[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]} = 800 \times \frac{0{,}03 \times P_{CO_2}}{[HCO_3^-]} = 24 \times \frac{P_{CO_2}}{[HCO_3^-]}$$

$$\text{Soit } [HCO_3^-] = 24 \times \frac{P_{CO_2}}{[H^+]}$$

$$\text{soit encore } pH = pKa + \log\frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = 6{,}1 + \log\frac{[HCO_3^-]}{0{,}03\ P_{CO_2}}$$

Ce sont les trois formes de l'équation d'HENDERSON-HASSELBACH (1921)

On voit qu'un apport d'H^+ (par l'adjonction d'un acide fort) va déplacer la réaction vers la gauche et aboutira à une production de CO_2. De même, un apport extérieur de

bicarbonate aboutira aussi à une production de CO_2 s'il y a suffisamment de H^+ dans la solution.

A l'inverse, une augmentation de la concentration de CO_2 déplace l'équation vers la droite et aboutit à la dissociation de l'acide carbonique en H^+ et bicarbonate.

La concentration normale de bicarbonates dans le sang artériel est de 24 mEq/l.

L'intérêt essentiel de cette réaction est qu'elle transforme un produit dangereux (H^+) et difficile à transporter, en CO_2, un gaz très diffusible et facile à éliminer par les poumons, et en eau, facilement éliminée par les poumons et les reins.

En soi le bicarbonate est loin d'être un tampon idéal pour l'organisme (dans l'eau, il vire à pH = 6,1), mais il est abondant et il agit comme courroie de transmission entre les cellules productrices de H^+ et la ventilation alvéolaire capable d'éliminer efficacement le CO_2.

Le Bicarbonate (ou CO_2 total) étant notoirement difficile à mesurer, il est habituellement déduit des mesures de PCO_2 et pH. Ce calcul suppose que le pK de ce tampon soit exact et stable dans toutes les conditions cliniques, ce qui n'est pas le cas (Hood & Campbell 1982). D'abord, cette valeur n'est exacte qu'en solution aqueuse très diluée, ce que les fluides corporels ne sont pas : les protéines chargées interfèrent avec la mobilité des ions et les lipides encore plus, qui compartimentent le milieu intérieur et imposent des contraintes de mobilité différentes à HCO_3^-, H^+ et CO_2. Ensuite certaines grosses molécules ionisées peuvent former avec le CO_2 des composés carbamines, le sortant de l'équation pour des temps et des concentrations variables. La température a aussi une (faible) influence, de même que le pH de la solution. Enfin la solubilité du CO_2 n'est pas une constante parfaite dans la fourchette des conditions rencontrées en physiologie. Pour toutes ces raisons les tentatives de réconcilier l'équation avec des mesures simultanées des trois éléments se sont avérées insatisfaisantes en clinique humaine, surtout dans des patients instables. Le pKa de l'équation de Henderson-Hasselbach pouvant varier de 5,87 à 6,43… À toutes fins utiles cependant, les erreurs induites par ces approximations sont suffisamment faibles pour ne pas interférer avec les décisions cliniques à condition de baser ces dernières sur des valeurs mesurées (pH et PCO_2) et non sur les valeurs calculées du troisième terme de l'équation (HCO_3^-)

Ces remarques acquièrent cependant une grande importance lors de grandes différences de température, mais ceci est une autre histoire, que ces notes n'abordent pas.

II. REGULATION DE L'EQUILIBRE ACIDE-BASE, CHEZ L'HOMME

1. LA PRODUCTION ACIDE

L'organisme peut se comparer à une machine en fonctionnement. Il consomme des carburants (sucres, graisses, alcool), il utilise un comburant (environ 250 ml d'oxygène par minute[1]), et à l'aide d'une "étincelle" (l'ATP de nos cellules) produit un travail (nous garder en vie). Il se retrouve donc avec des déchets à éliminer, comme après toute combustion.

Si la combustion est complète, il s'agira de CO_2 et H_2O

soit minimum 200 ml de CO_2 par minute[2] (290 litres/jour)

Soit 1 Kg de CO_2 par jour

soit encore, plus de 12.000 mmôles de CO_2 par jour

En réalité, le CO_2, pas plus que l'eau, ne peut être considéré uniquement comme un déchet de notre métabolisme. Comme l'eau, le CO_2 est une molécule essentielle à la vie : elle est indispensable aux carboxylations, donc à la construction des molécules organiques. Sans une concentration suffisante de CO_2 dans leur environnement, les cellules ne peuvent pas survivre.

Les poumons évacuent ces énormes quantités de CO_2 et jouent donc un rôle de premier plan dans la régulation de l'équilibre acide-base.

Si la combustion métabolique est incomplète, l'organisme se retrouve avec une foule de produits intermédiaires du métabolisme qui sont tous des acides faibles comme l'acide lactique, l'acide pyruvique, etc. À cela s'ajoute de petites quantités de produits terminaux du métabolisme normal qui sont aussi des acides faibles : sulfates, phosphates ...

En pratique, l'organisme doit assurer l'élimination de plus ou moins 1 mEq/Kg/jour de ces acides faibles non volatils. Ce rôle est pris en charge par les reins.

En **l'absence** d'oxygène, une chaudière s'éteint.

En l'absence d'oxygène, l'organisme meurt.

[1] Pour un adulte de 75 kgs
[2] idem

En présence d'une **quantité insuffisante d'oxygène**, une chaudière brûlera incomplètement ses hydrocarbures et dégagera une fumée noire chargée de suie. Quand l'organisme fonctionne de façon anaérobie il libère d'importantes quantités d'acides non volatils, surtout l'acide lactique.

Notre production de CO_2 et celle d'acide lactique augmentent à l'exercice, en cas de fièvre, de tremblements, d'hyperthyroïdie. Elles baissent au repos, en hypothermie, lors de l'absence d'activité musculaire induite par les curares, en cas d'hypothyroïdie.

2- *DÉFENSE LOCALE : LES TAMPONS*

Le premier mécanisme protégeant nos cellules contre leur production continue d'acides ou contre une agression acide externe est la présence de tampons. Leur rôle est de "porter" les ions H^+ en les empêchant ainsi de faire des dégâts, éventuellement de les céder à une autre molécule de tampon, pour finalement les libérer à l'extérieur de l'organisme. Ils peuvent ensuite reprendre un autre ion H^+ en charge et recommencer. Ils sont très efficaces car ils maintiennent localement le pH constant face à un apport continu d'ions H^+. Malheureusement leur quantité est limitée et ils seraient vite épuisés si les déchets acides de la cellule n'étaient pas éliminés au fur et à mesure vers l'extérieur.

Nos principaux tampons peuvent neutraliser une charge acide totale de :

450 mEq pour les bicarbonates (5 à 6 mEq/kg)

450 mEq pour les protéines (5 à 6 mEq/kg)

Les phosphates sont présents en quantité trop faible pour jouer un rôle important dans l'équilibre acide-base.

On voit donc que l'approche classique (dite de Henderson-Hasselbach) qui considère le rôle du tampon bicarbonate comme dominant est, au mieux, inexacte. Elle ignore le rôle des autres tampons, dont les protéines qui jouent un rôle majeur. Elles suppose que les réactions se passent en solution aqueuse diluée, ce que le plasma n'est pas. En ramenant tout à ce qui se passe dans le plasma, elle ignore le fait que l'organisme est composé de compartiments, séparés ou non par des membranes, entre lesquels les différents ions n'ont pas une mobilité identique et au sein desquels les concentrations des diverses protéines sont différentes. Elle ramène tout à des réactions n'impliquant qu'un seul proton, alors que tous les tampons impliqués ont la capacité –au moins théorique– d'en échanger deux ou plus. Elle ignore le rôle que pourraient jouer les autres ions forts dans la mobilité et la disponibilité locale (entre autres plasmatique) des ions H^+. Elle

simplifie ainsi à l'extrême les relations entre métabolisme cellulaire et pH plasmatique.

Cette approche a donc été remise en question, dans l'espoir de trouver un outil permettant de mieux comprendre les phénomènes physiologiques, de mieux analyser les désordres affectant les patients critiques, pour déboucher sur de meilleures stratégies thérapeutiques.

En 1983 Stewart rappelle que la question fondamentale est celle du degré de dissociation de l'eau, le solvant de toute vie sur Terre. Il définit 3 variables indépendantes qui déterminent cette dissociation : la différence de charge en ions forts (càd la différence entre la somme des ions + et -), la concentration plasmatique en acides faibles et la P_{CO_2}. Les variations en P_{CO_2} sont responsables des troubles acido-basiques respiratoires, les deux autres accompagnant les problèmes métaboliques. Une acidose métabolique se définit ainsi par une différence en ions forts diminuée et une augmentation des acides faibles plasmatiques. Cette approche a eu le mérite de souligner le rôle de l'albumine comme tampon, et a tenté d'expliquer par un lien causal certaines associations fréquemment rencontrées entre désordres acido-basiques et anomalies ioniques.

On s'est rendu compte très tôt que les deux approches s'équivalaient sur le plan clinique. D'abord parce que toutes deux n'offrent qu'une description de résultats mesurés à l'équilibre sans pouvoir réellement expliquer comment cet équilibre a été atteint, ni prévoir vers où cet équilibre va évoluer. Ensuite parce que les nombreuses approximations auxquelles elles font appel empêcheraient de déterminer s'il existe une quelconque différence entre leurs résultats (Wooten).

Il a ensuite pu être démontré mathématiquement qu'il ne peut exister aucun lien entre la différence en ions forts et [H+], ce qui détruit la base même de la théorie de Stewart (Kurtz 2008). La même équipe a ensuite proposé une équation permettant de prédire le pH qui sera atteint à l'équilibre après avoir ajouté une quantité connue d'acide fort (HCl) dans une solution contenant de multiples tampons, et en a validé les calculs par l'expérimentation. Cette démonstration pratique a définitivement mis fin au concept de lien causal entre [H+] et [ions forts]. (Nguyen 2009).

De nombreuses approximations persistent cependant, entre autres : l'influence de la température (qui modifie la constante de dissociation de l'eau et –de façon identique– celle de l'ion imidazolium de l'histidine présente en grande quantité dans l'albumine, mais modifie peu et de façon variable les constantes de dissociation des autres acides faibles), le fait que toutes ces équations n'envisagent que le premier proton échangeable par les tampons, les valeurs de référence des constantes ne sont pas remises en question, ni celles des forces ioniques qui en résultent, et enfin la compartimentalisation du milieu intérieur n'est pas prise en compte car on parle toujours de pH observé une fois atteinte une situation d'équilibre (alors que les « équilibres » biologiques ne sont jamais statiques mais dynamiques, donc instables).

Que retenir de cette controverse ?

1- *Il sera toujours plus simple et plus exact de <u>mesurer</u> le pH résultant à un moment donné que de tenter de le prévoir de la mesure des concentrations des multiples réactifs présents dans la solution.*
2- *L'influence de la P_{CO_2} étant la même dans toutes les approches, l'interprétation des phénomènes dits «respiratoires» n'est pas du tout affectée, or c'est celle qui intéresse principalement l'anesthésiste-réanimateur dans les situations aiguës.*
3- *Sur le plan clinique l'approche simplifiée d'Henderson-Hasselbach reste totalement valide, pour autant qu'on se souvienne qu'elle décrit à un moment donné et à un endroit donné (le sang) le résultat d'interactions complexes et imprévisibles. C'est comme si on tentait de comprendre l'état d'une ville en s'asseyant au bord de son périphérique pour y observer la circulation…*

3- *LE TRANSPORT PAR LA CIRCULATION SANGUINE*

La circulation assure *le transport* des déchets acides de la cellule vers l'extérieur de l'organisme.

3.1. Il existe une différence de pression partielle de CO_2 entre nos tissus et l'air ambiant. Le gradient qui s'établit entre les deux est la force qui assure l'élimination du CO_2. La grande solubilité du CO_2 dans le sang et sa bonne diffusibilité ne suffisent pas à assurer une élimination efficace du CO_2 pour de gros organismes.

3.2. Au niveau des tissus le CO_2 et l'H_2O peuvent se combiner dans le sang pour former H^+ et HCO_3^-. Cette réaction est lente dans le plasma (qui contient cependant beaucoup de bicarbonate) mais elle est considérablement accélérée dans les globules rouges grâce à une enzyme, l'anhydrase carbonique. Les H^+ résultants sont captés par les protéines, surtout par l'hémoglobine. Le bicarbonate résultant sort des globules rouges pour être transporté en solution dans le plasma. L'hémoglobine désoxygénée (réduite) peut accepter plus de H^+ que l'HbO_2, ce qui favorise le processus au niveau des tissus les plus actifs dont la consommation en O_2 est augmentée, et qui produisent beaucoup d'acides et de CO_2.

3.3. Le CO_2 peut aussi directement se combiner à l'Hb pour donner la carbamino-hémoglobine (CO_2Hb). Ici encore, l'Hb a une plus grande affinité pour le CO_2 que l'HbO_2, ce qui favorise la prise en charge du CO_2 au niveau des tissus et sa libération au niveau des alvéoles. Cette particularité s'appelle l'effet **HALDANE**.

3.4. La rapidité et l'efficacité de ces mécanismes font que 65 à 95 % du CO_2 échangé passent par les globules rouges.

3.5. Au niveau pulmonaire les réactions s'inversent et le CO_2 diffuse vers les alvéoles jusqu'à équilibration des pressions partielles entre l'air alvéolaire et le sang.

3.6. Distribution du CO_2 dans le sang

	DISSOUT	PROTÉINES	BICARBONATES
PLASMA	5 %	0 %	50 %
G.R.	5 %	25 % (HbCO2)	15 %

Comme les cellules des tissus ne sont pas accessibles à l'analyse et qu'elles ont des activités métaboliques variables, on utilise les mesures faites dans le sang pour se faire une idée globale de l'équilibre acido-basique de l'organisme.

4. LA COMPOSANTE RESPIRATOIRE DE LA RÉGULATION ACIDE-BASE

Le CO_2 présent dans les alvéoles quitte l'organisme par les voies aériennes, à chaque expiration. La pression partielle du sang en CO_2 (P_{CO_2}) baisse d'environ 6 mmHg pendant son passage dans les poumons.

En temps normal, la P_{CO_2} artérielle = 40 mmHg ± 2

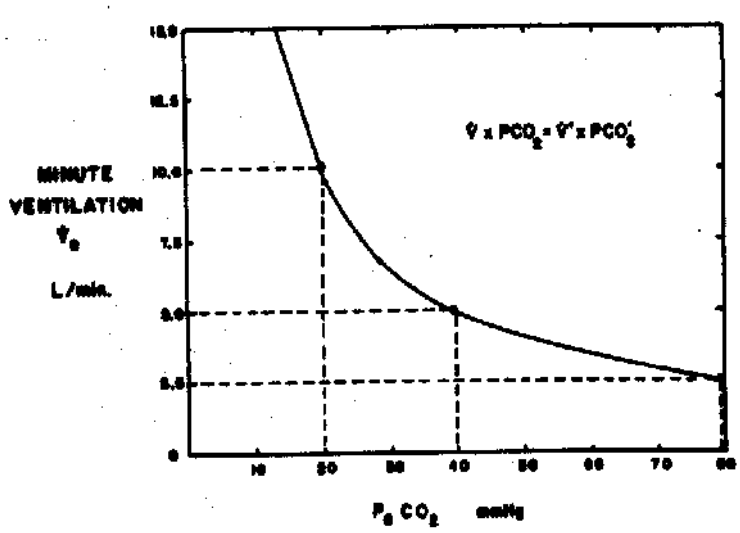
et la P_{CO_2} veineuse = 46 mmHg ± 4 (à la sortie du coeur droit)

La P_{CO_2} est fonction de la production tissulaire de CO_2 et de son élimination alvéolaire :

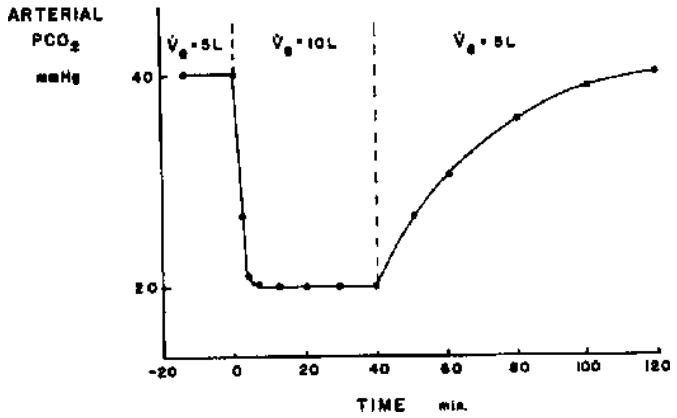
$$P_{CO_2} = f : \frac{\text{production CO2}}{\text{ventilation alvéolaire}} = f : \frac{\dot{V}_{CO_2}}{V_{ALV}}$$

Le stimulus qui déclenche une adaptation de la ventilation alvéolaire V_{ALV} aux besoins de l'organisme est le pH sanguin (et le pH du liquide céphalo-rachidien) tel qu'il est perçu par des chémorécepteurs situés sur la partie haute de la moelle épinière.

Une baisse de pH (ACIDOSE) entraîne de façon instantanée une augmentation de la ventilation, et vice-versa. Il existe un maximum pratique à l'augmentation de la ventilation, situé aux alentours de P_aCO_2 = 12 mmHg.



On constate dans le schéma suivant à quel point le mécanisme de régulation de la $_{PaCO2}$ par les poumons est efficace. Quand on double la ventilation -minute, il ne faut que quelques minutes pour diminuer de moitié la P_aCO_2. L'augmentation de la P_aCO_2 survenant après réduction de la ventilation-minute est cependant plus lente car elle dépend de la production de CO_2 par le métabolisme cellulaire.



Chez le sujet sain et éveillé, une rétention accidentelle de CO_2 engendre une acidose et une réponse ventilatoire proportionnelle à l'hypercapnie jusqu'à des P_aCO_2 de 90 - 150 mmHg; au-delà de ces valeurs la réponse ventilatoire s'amortit; vers 200 mmHg le sujet perd conscience, sa ventilation diminue, pour finalement cesser totalement.

On appelle **<u>hyperventilation</u> , une situation où P_aCO_2 < 35 mmHg**

<u>hypoventilation</u> , une situation où P_aCO_2 > 45 mmHg

On appelle **<u>hypercapnie</u>** **une P_aCO_2 élevée**

<u>hypocapnie</u> **une P_aCO_2 inférieure à la normale**

QUESTION 1 : Quel est le danger d'une alcalose importante ?

La <u>ventilation alvéolaire</u> (V_A) est la partie du débit respiratoire qui entre en contact avec des alvéoles bien perfusées et qui donc peut participer efficacement aux échanges gazeux.

Ne font donc pas partie de la ventilation alvéolaire :

- l'espace mort anatomique : colonne d'air séparant les alvéoles de l'extérieur.

adulte non intubé		2 ml/kg
adulte intubé	>	1 ml/kg
adulte trachéotomisé	<	1 ml/kg

ex. V_A = 710 cc chez un patient de 90 kg ventilé avec un volume courant de 800 cc.

- l'espace mort physiologique : volume d'air aboutissant dans des alvéoles non perfusées.

QUESTION 2 : la V_A est-elle identique si on ventile 10 x 1.000 cc ou 20 x 500 cc par minute ?

CAS PARTICULIER :

Chez certains **insuffisants respiratoires chroniques**, la respiration elle-même est un travail si pénible qu'il contribue à faire monter la P_aCO_2. Le centre respiratoire "transige" et accepte un niveau de P_aCO_2 plus élevé, d'abord à l'exercice, puis pendant le sommeil, enfin même au repos éveillé. Il arrive un moment où l'hypoventilation alvéolaire est telle que la P_aO_2 baisse.

Une baisse franche de la P_aO_2 (< 60 mmHg) est un stimulus activant d'autres chémorécepteurs situés dans les carotides et l'arc aortique. La respiration de ces patients finit par dépendre principalement de ce **"stimulus hypoxique".**

QUESTION 3 : Un bronchitique chronique est admis en salle d'urgence parce qu'il s'est cassé le col du fémur. Il a l'air « bleu ». Un échantillon artériel est analysé :

pH 7,35 $Paco_2$ 47 mmHg Pao_2 56 mmHg Hb 17,4 g/dl

Si on lui donne de l'oxygène, que va-t-il se passer ?

QUESTION 4 : Chez l'insuffisant respiratoire chronique déjà rencontré, quel taux de bicarbonate attendez-vous ? 30 ? 24 ? 17 ?

L'ADAPTATION À L'ALTITUDE :

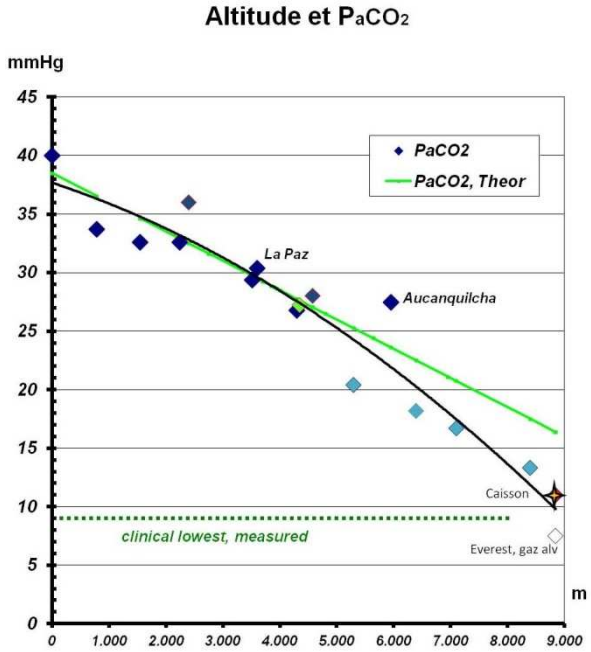
Avec l'altitude la pression atmosphérique décroît, et donc la pression partielle en oxygène dans l'atmosphère, les alvéoles et le sang artériel. À partir d'une PaO_2 de 55 à 60 mmHg apparaît une hyperventilation permettant de réduire la P_ACO_2 , et donc d'augmenter la P_AO_2, et la PaO_2. Les P_aCO_2 diminuent avec l'altitude de façon quasi-linéaire, selon la formule

$$P_aCO_{2\,alt} = 38,5 - [\ 2,5 * \text{Altitude en km}\ ] \text{ mmHg}$$

(note : certains auteurs utilisent comme référence une $P_aCO_2 = 38,3$)

La figure suivante reprend la relation théorique entre P_aCO_2 et altitude, ainsi que les mesures de P_aCO_2 publiées pour des populations acclimatées (losanges bleu foncé), des alpinistes (losanges bleu clair) ou des volontaires acclimatés en caisson hypobare (étoile), et enfin la P_ACO_2 mesurée sur un échantillon d'air expiré rapporté du sommet du mont Everest. La communauté villageoise permanente la plus haute se situe à 4975m et le groupe humain (gardiens d'une mine désaffectée) résidant le plus haut se situe à 5950m ; jusqu'à ces altitudes la courbe théorique est respectée.

L'hyperventilation qui répond au stimulus hypoxémique entraîne une alcalose respiratoire aiguë qui entraîne à son tour une perte rénale accrue de bicarbonate par diminution de la sécrétion tubulaire de H^+ (cfr infra). Il en résulte un pH normalisé : les habitants de La Paz en Bolivie (3510m) ont un pH = 7,40 $\pm$ 0,005 pour une P_aCO_2 = 29,4 $\pm$ 0,16 mmHg. Leur bicarbonate circulant est donc calculé à 18 mEq/L, et leur Excès de Base théorique à 24-18= - 6 , ce qui les classerait comme souffrant d'acidose métabolique !



Il serait absurde de considérer ces habitants de 'haute altitude' (ils sont plus de 200 millions) comme des cas pathologiques. Pour cette raison il a été proposé de considérer comme « normale pour l'altitude » une valeur de bicarbonate = 24,32 – (1,8 * altitude en km)

Par exemple : à 2500 m on attend un bicarbonate = 24,34 – (1,8*2,5) = 19,84.

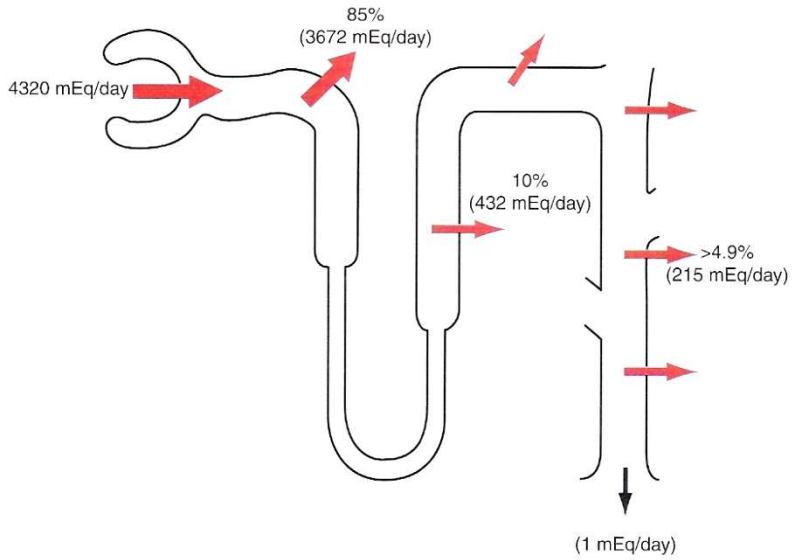
5. RÉGULATION RÉNALE DE L'ÉQUILIBRE ACIDE-BASE

L'essentiel de la physiologie concernée est présentée dans les pages suivantes sous forme de tableaux empruntés au livre de Physiologie de Guyton et Hall, adaptés aux besoins du cours.

5.1. Les reins assurent l'excrétion des acides non volatils et la conservation des tampons.

Les protéines sont normalement retenues par le filtre glomérulaire. Les tampons bicarbonates sont réabsorbées à 90 % au niveau des tubules proximaux et à 10 % par les tubules distaux. Tant que [HCO_3^-] < 27 mEq/l, 100 % des bicarbonates sont ainsi récupérés des urines. Les reins réabsorbent entre 4.000 et 5.000 mEq de HCO_3^- par jour.

Le premier rôle du rein est de réabsorber ≈ 100 % du bicarbonate filtré.



- **LE PROBLÈME POSÉ EN TERMES QUANTITATIFS**

Les reins reçoivent 20% du débit cardiaque	➔	5 L * 20 % = 1 L de sang par minute
Si Hct = 37,5 %, le plasma = 62,5 % du sang	➔	1 L * 62,5 % = 625 mL de plasma par minute
Les glomérules filtrent 20 % du plasma minute	➔	625 ml * 20 % = 125 ml de filtrat glomérulaire par
Il y a 1.440 minutes dans 1 journée	➔	125 * 1440 = 180 L de filtrat glomérulaire par jour
[HCO_3^-] normale = 24 mEq/L	➔	24 *180 = 4.320 mEq de HCO_3^- filtrés par jour

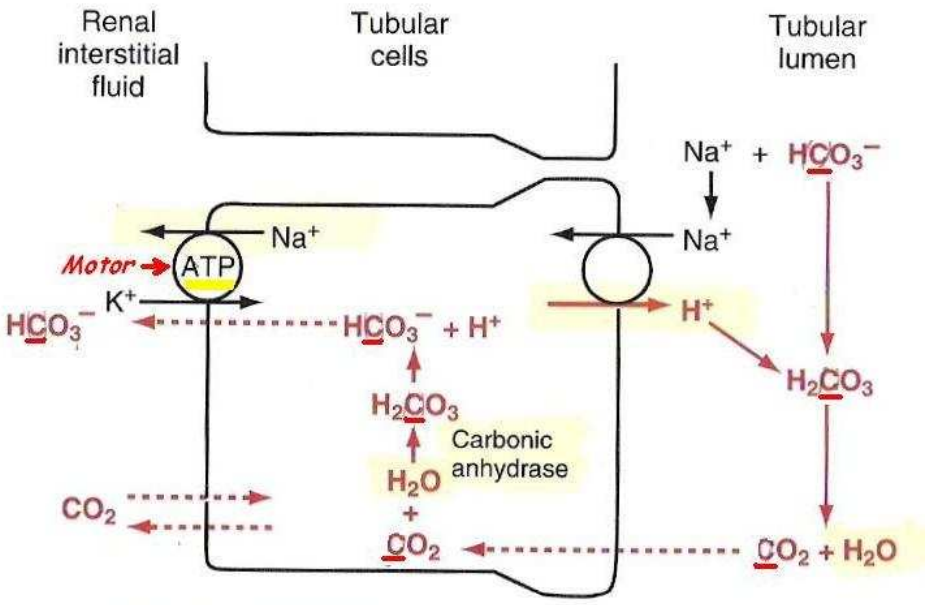
- **LA NÉCESSITÉ DE COMBINER HCO_3^- À H^+**

Pour être récupéré, le HCO_3^- doit se recombiner avec H^+ ➔ 4.320 mEq de H^+ doivent être secrétés par jour

Plus 0,8 à 1 mEq/Kg d'acides non volatils produits par jour ➔ 80 mEq de H^+ doivent être secrétés par jour

TOTAL ➔➔➔➔ **4.400 mEq de H^+ doivent être secrétés par jour**

- **MÉCANISMES DE RÉABSORPTION DU HCO_3^-**

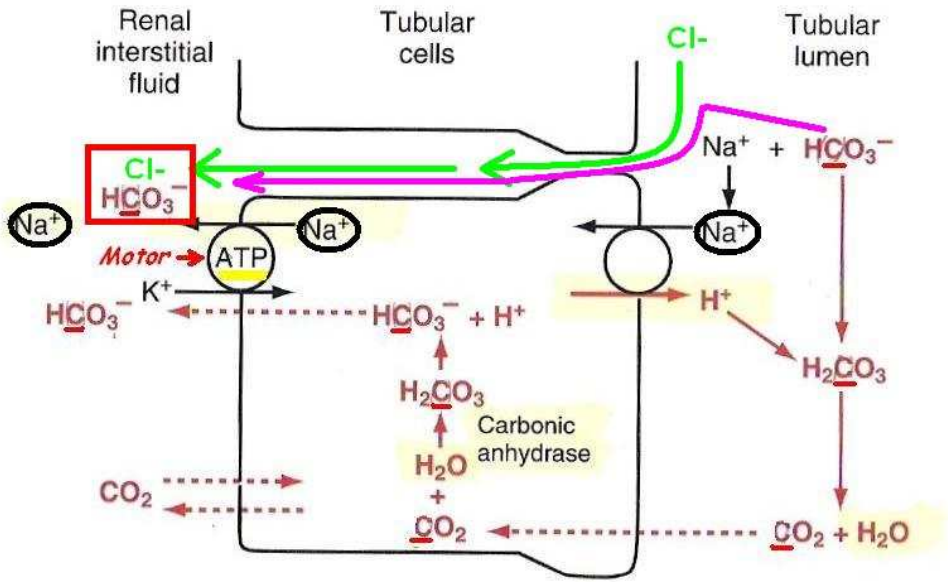


TUBULE PROXIMAL > DISTAL > COLLECTEUR

Anhydrase Carbonique indispensable
CO2 diffuse librement depuis la lumière tubulaire
HCO_3^- passe librement membrane basale, (pas luminale)
Pour chaque HCO_3^- réabsorbé, un H^+ est secrété dans H_2O
Pour chaque H^+ secrété, un Na^+ doit être réabsorbé
Le Na^+ doit être chassé de la cellule en échange d'un K^+
La Na-K ATPase est le moteur du processus
Plus la PCO_2 est élevée, plus la sécrétion de H^+ est importante

Ce mécanisme = 95 % H^+ secrété

- **CHLORE ET BICARBONATE**



TUBULE PROXIMAL

Le tubule proximal est responsable de 95 %de la sécrétion de H^+

Pour chaque H^+ qui y est secrété, un $\underline{Na^+}$ doit être réabsorbé

Une fois combiné à l'eau, le H^+ n'exerce plus de charge électrique

Par contre le Na^+ a chargé l'interstitium positivement

Ceci va attirer des ions négatifs qui diffusent passivement par des trajets paracellulaires de la lumière vers l'interstitium

Normalement le Chlore tubulaire est assez abondant pour tenir ce rôle

Une grande quantité de Cl^- est ainsi réabsorbée passivement

En cas d'hypochlorémie, il y a aussi moins de Cl^- filtré et d'autres ions négatifs devront suivre le Na^+,

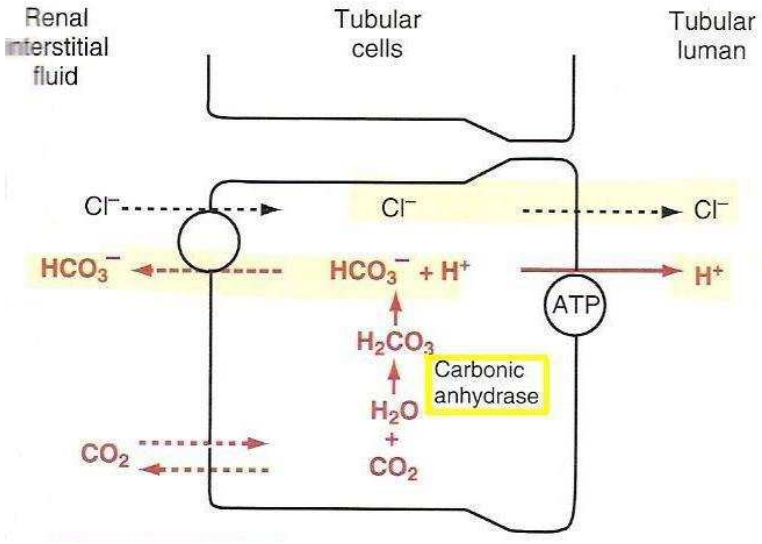
principalement du HCO_3^-

Ceci peut interférer avec l'excrétion de HCO_3^- lorsque celle-ci est nécessaire (= en cas d'alcalose)

Paradoxalement on aura alors de l'urine acide chez un patient alcalotique !

TUBULE DISTAL ET COLLECTEUR

Ce mécanisme = 5 % H^+ sécrété



Le H^+ y est excrété activement (pompe à ATP)

L'équilibre électrique grâce à l'excrétion simultanée de Cl^-

Le CO_2 provient de l'interstitium

Anhydrase Carbonique indispensable

Pour chaque ion H^+ secrété 1 HCO_3^- neuf est fourni au sang

Plus la PCO_2 est élevée, plus le mécanisme est important

- **PROBLÈME : COMMENT EXCRÉTER DANS LES URINES LES 80 MEQ DE H^+ PROVENANT D'ACIDES NON VOLATILS?**

pH minimal de l'urine = 4,5 (800 fois plus acide que le plasma de pH 7,40)

soit $[H^+] = 10^{-4,5}$ mEq/L,

soit $[H^+] = 0,03$ mEq/L,

il faudrait 80 / 0,03 = 2.666 L d'urine par jour !

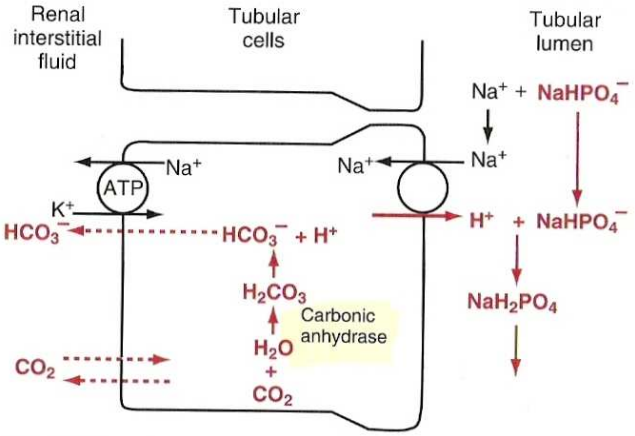
SOLUTION : EN COMBINANT CHAQUE H^+ AVEC UN TAMPON POUR DONNER UN SEL :

Phosphates,Ammoniaque,Citrates,Urates…

Les sels étant neutres, ils n'affectent pas le pH des urines et l'excrétion de H^+ peut continuer

Les paragraphes suivants examinent les mécanismes impliquant les phosphates et l'ammoniaque.

- **TUBULE DISTAL ET COLLECTEUR : RÔLE DU TAMPON PHOSPHATE**



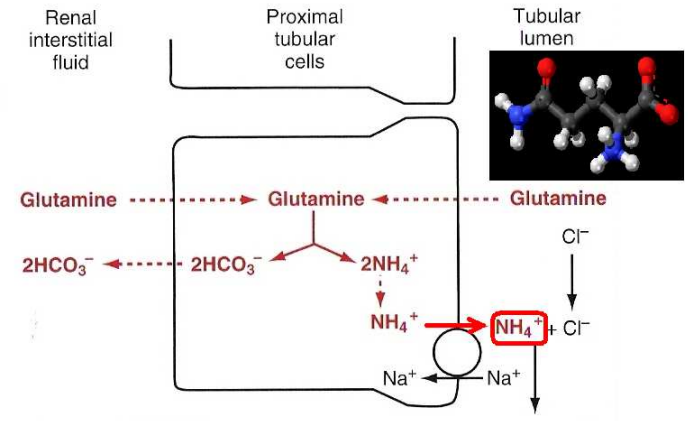
Les phosphates sont très peu réabsorbés
L'eau est massivement réabsorbée dans l'anse de Henlé
Les phosphates s'y concentrent donc

Le pKa du tampon phosphate est 6,8
Lorsque l'urine s'acidifie et que son pH atteint 6,8 le tampon phosphate atteint sa pleine capacité
La combinaison avec H^+ donne un sel stable, qui est excrété

Phosphates ≈ 30 à 40 mEq H^+ excrétés / jour

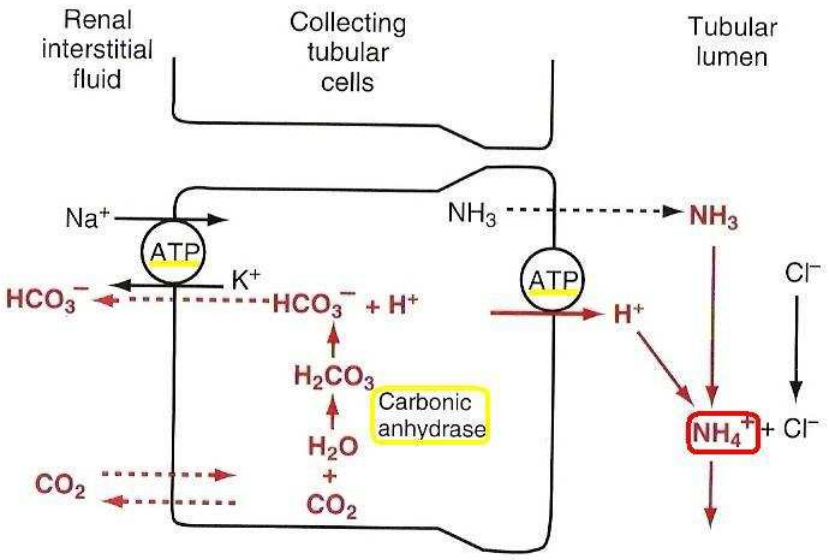
Pour chaque H^+ secrété 1 HCO_3^- est ajouté au sang
Plus la PCO_2 est élevée, plus le mécanisme est important

- **TUBULE PROXIMAL ET COLLECTEUR : RÔLE DU TAMPON AMMONIAC (NH_3) / AMMONIAQUE (NH_4^+) PKA = 9,2**



Le NH_4^+ provient de la métabolisation de la Glutamine dans le tubule <u>proximal</u>

NH_4^+ = de 40 à 500 mEq H^+ excrétés / jour



Au niveau <u>distal</u> NH_3 diffuse librement vers la lumière et s'y combine avec H^+ sécrété

Plus la PCO_2 est élevée, plus la sécrétion de H^+ est importante

---

Rein et Acide-Base : Résumé

1- Le premier rôle du rein est de réabsorber ≈ 100 % du bicarbonate filtré

Pour chaque HCO_3^- récupéré un H^+ doit être sécrété

2- Le rein doit aussi éliminer les acides « non volatils » issus du métabolisme

L'Anhydrase Carbonique est indispensable

Coût énergétique : ATP, Glutamine

Influence de la PCO_2

Importance de fixer H^+ sur des sels « neutres »

Attention au Chlore !

- **LES STIMULI DE LA CONSERVATION RÉNALE DU BICARBONATE**

1- L'hypercapnie augmente la conservation du bicarbonate.

Le résultat est la conservation du pH sanguin.

Le processus est très lent car le rein agit sur des quantités faibles d'acides (voir II-1) en comparaison de celles prises en charge par le poumon.

2- L'hypokaliémie

Au niveau de l'anse de Henle, le rein réabsorbe *le potassium* en échange de H^+. En cas de hautes concentrations plasmatiques en K^+ moins de K^+ est repris; et donc moins de H^+ peut être excrété. De même en cas d'acidose le rein doit retenir plus de K^+ pour se débarrasser de l'excès de H^+ : **ACIDOSE et HYPERKALIEMIE** sont donc souvent associées. Inversement, en cas d'hypokaliémie, le rein paye d'un H^+ chaque K^+ retenu avec avidité : le résultat est une **ALCALOSE HYPOKALIEMIQUE** (avec ACIDURIE)**.**

QUESTION 5 : Comment aiderons-nous ce patient ?

pH = 7.50 *$Paco_2$ = 50* *P_ao_2 = 50* *Bicarb. = 41* *K+ = 2.9*

3- L'hypochlorémie

Tout se passe "comme si" Cl^- et Bicarbonate entraient en compétition pour être réabsorbés.

Quand il n'y a plus de chlore, le rein doit réabsorber HCO_3^- : on obtient une

ALCALOSE HYPOCHLOREMIQUE

Quand le bicarbonate manque, le rein réabsorbera plus de Cl^- : on obtient une

ACIDOSE HYPERCHLOREMIQUE

En pratique cette interaction est surtout importante lorsque l'organisme cherche à *se débarrasser* de bicarbonates, c'est-à-dire en cas d'alcalose. Dans ce cas, s'il n'y a pas de Cl^- disponible le rein continue à réabsorber HCO_3^-, ce qui empêche la correction du pH.

QUESTION 6 : Comment aider ce patient ?

pH = 7,50 *$Paco_2$ = 50* *P_ao_2 = 50* *Bicarb. = 41* *K+ = 2,9* *Cl- = 89*

4- **Les corticoïdes**

5- **La déshydratation extracellulaire**

6- **Les réactions du rein sont lentes (heures) et culminent en ± 48 h**

6. INTERACTION ENTRE LE pH ET LA KALIÉMIE

Rappelons que la concentration en K^+ intracellulaire est beaucoup plus importante que la kaliémie, mais que les deux concentrations sont liées. Le rapport des deux est important dans les processus d'excitabilité et de contraction musculaires.

De façon empirique, on constate que :

La kaliémie s'élèvera de 0,5 mEq/l pour chaque baisse de pH de 0,1 unité
Ou de ± 0,4 mEq/l pour chaque augmentation de 10 mmHg de la PCO_2.

Ces effets sont immédiats, et peuvent ensuite être aggravés par l'action des reins (cf 5.2.2.).

Ces effets sont plus marqués chez un patient anesthésié que chez des volontaires à qui l'on demande d'hyperventiler. On attribue cette différence à un état adrénergique différent.

ex.un patient en acidose respiratoire aiguë ayant un pH = 7.00 doit avoir une kaliémie à 6 mEq/l

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'explication simple à ce phénomène. Il pourrait s'agir d'une régulation de la Na-K-ATPase des cellules musculaires striées par l'ion H^+. Cette enzyme est influencée par les récepteurs catécholaminergiques : les agonistes β2 provoquent une hypokaliémie par entrée de K^+ dans les cellules, les agonistes α et les β bloquants non sélectifs provoquent une hyperkaliémie par sortie de K^+ des cellules.

QUESTION 7 : Que pensez-vous du patient qui vient de faire un arrêt respiratoire ?
pH = 7,12 Paco2 = 90 P_aO_2 = 316 Bica. = 27 K+ = 4,3 Cl- = 90
QUESTION 8 : Que pensez-vous de ce patient dont le coeur fibrille et que l'on réanime depuis cinq minutes ? pH = 7,25 Paco2 = 25 P_aO_2 = 212 Bica. = 9 K+ = 3,75

7. Quelques règles d'or concernant les mécanismes de compensation :

1. **Le stimulus de toute compensation est une altération du pH artériel. Le but est la correction de ce pH.**
2. **Un désordre métabolique déclenchera une compensation respiratoire (rapide) et un désordre respiratoire déclenchera une adaptation rénale (lente).**
3. **Sauf dans l'hyperventilation prolongée (iatrogène ou après acclimatation à l'altitude) les mécanismes de compensation ne parviennent jamais à ramener le pH artériel à 7,40.**
4. **A fortiori, il n'existe pas de sur-compensation.**
5. **Ces mécanismes supposent un rein et/ou un poumon sains et libres de répondre au stimulus.**

Ainsi ne pouvons-nous attendre de compensation ventilatoire efficace de la part d'un insuffisant respiratoire, ni d'un patient comateux ou anesthésié. De même, l'insuffisant rénal défendra mal son équilibre acide-base lorsqu'un problème respiratoire augmente sa Pa_{CO_2}.

III. MESURES DE LABORATOIRE ET VALEURS DERIVEES

Valeurs normales dans l'artère	
7.4 ± 0.005 unités	**pH :** électrode de SEVERINGHAUS ***mesure*** très précise et très fiable (± 0.001 unités)
40 ± 2 mmHg	**P_{CO_2}** : électrode à pH trempée dans un tampon bicarbonate à pH connu et séparé de la solution à tester par une membrane perméable au seul CO_2. ***mesure*** très fiable mais : - membrane fragile - une bulle d'air fausse la mesure
24 ± 2 mEq/l	**BICARBONATE *calculé*** en fonction de pH et **P_{CO_2}**, en estimant le pouvoir tampon du sang et [Hb] normaux.
0 ± 2 mEq/l	**BASE DEFICIT** : ***calcul*** du [$HCO3^-$] nécessaire pour retrouver un pH normal à 37° et à PCO_2 = 40. **BASE EXCESS** : idem mais de signe contraire Le calcul se base sur pH, **P_{CO_2}**, [$HCO3^-$] calculé, [Hb] et suppose que les tampons du plasma sont présents en concentrations normales. Cette valeur isole artificiellement la composante "métabolique" du désordre rencontré. Assez approximatif, surtout en cas d'anomalies franches de la **P_{CO_2}**.
0 ± 2 mEq/l	**THID, Titrable Hydrogen Ion Difference**: ***calcul*** du [$HCO3^-$] nécessaire pour retrouver un pH normal à 37° et à PCO_2 et bicarbonate normaux pour l'altitude, s'exprime comme le Base Deficit, de signe contraire au BExcess.
35 % ± 3 %	**HEMATOCRITE : *mesuré***. Le sang est centrifugé. On mesure ensuite le volume occupé par le culot globulaire par rapport au volume total de l'échantillon. Sensible aux variations de volume des G.R., relativement imprécis.
14 ± 2 gr/100 cc	**Hb : *mesuré***. On détruit les G.R. aux ultra sons (sang total). Puis on mesure par colorimétrie combien l'hémolysat obtenu retient la lumière rouge. Fiable mais compte comme Hb utile l'Hb de G.R. déjà hémolysés (par la circulation extracorporelle par exemple).
90 ± 20 mmHg	**P_{O_2} : *mesurée***, électrode de CLARCK. Très fiable, mais fausse mesure à la moindre bulle ou si le sang a été mal protégé de l'air.
90 à 100 % HbO_2/Hb totale	**S_{O_2}** : ***mesurée*** par colorimétrie : ou mesure la fraction de lumière rouge qui franchit l'échantillon. En faisant plusieurs mesures avec des longueurs d'ondes différentes, on peut déterminer la proportion d'Hb, d'HbO_2, d'HbCO, de MetHb et de SulfHb. Ne pas confondre avec SO_2 estimée sur la base de la courbe théorique de dissociation de l'Hb (valeur dite "calculée").
18 à 20 ml O_2/100 ml sang	**O_2 CONTENT** (contenu total en O_2) : ***calculé*** à partir de [Hb], PO_2 et SO2
25 ± 2 mEq/l	**CO_2 TOTAL : *mesuré*** par méthode simplifiée d'extraction totale du CO_2 = [$Bica^-$] + [H_2CO_3] + CO_2 dissout

IV. LES DESORDRES SIMPLES DE L'EQUILIBRE ACIDOBASIQUE

Note préliminaire : le nomogramme de Siggaard-Andersen et Levesque

Il s'agit d'une représentation graphique de la relation existant entre les variables **mesurables** de l'équation d'Henderson-Hasselbach : $[H^+]$ et P_{CO_2}. Une version modifiée par Levesque du nomogramme de Siggaard-Andersen figure en annexe de ces notes (réf. Levesque 1975). Il est pratique d'y faire figurer les évolutions normales de ces variables induites par les désordres simples de l'équilibre acido-basique, en postulant la mise en œuvre des mécanismes de compensation normaux. Pour la bonne compréhension et l'étude des pages qui suivent il est conseillé d'avoir le nomogramme sous les yeux. Pour les lecteurs qui ne le connaîtraient pas encore, un manuel expliquant son utilisation figure à la fin de ces notes. Une certaine familiarité avec son utilisation clinique est requise avant de poursuivre.

RAPPEL : $\mathbf{CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \longrightarrow HCO3^- + H^+}$

Simplification de HENDERSON-HASSELBACH :

$$\mathbf{pH = pKa + \log \frac{[HCO3^-]}{0{,}03 \times P_{CO_2}} = f : \frac{REIN}{POUMON}}$$

A. L'ACIDOSE METABOLIQUE

1. DÉFINITION:

Processus entraînant une baisse des bicarbonates par accumulation d'acides non volatils.

Soit : $[HCO3^-] < 22$ quand pH < 7.40.

2. CAUSES

2.1. Pertes de bicarbonates
ex. diarrhée; insuffisance rénale

2.2. Augmentation de production ou apport extérieur d'acides
ex. :
- Exercice, fièvre
- Hypoxie
- Shock (hypoxie tissulaire)
- Acidocétose : diabète, alcool, jeûne.
- intoxication à l'aspirine chez l'enfant

3. MÉCANISME COMPENSATEUR : **l'hyperventilation** fait baisser la P_{aCO_2}.

On attend : $Paco_2 \simeq$ deux derniers chiffres du pH

Exemples :
✓ à pH 7,20 → on s'attend à une $Paco_2$ = 20 mmHg
✓ à pH 7,27 → on s'attend à une $Paco_2$ = 27 mmHg
✓ à pH 7,32 → on s'attend à une $Paco_2$ = 32 mmHg
✓ à pH 7,40 → on s'attend à une $Paco_2$ = 40 mmHg

- Sur le nomogramme, à cause de sa présentation semi-logarithmique, ces coordonnées se situent dans une zone à caractère rectiligne.
- Il ya cependant une limite à ce que l'hyperventilation peut réaliser, et on n'atteint que difficilement des $Paco_2 < 15$ mmHg : sur le nomogramme cela se traduit par une incurvation de la zone correspondant à une acidose métabolique normalement "compensée" une fois que le pH descend plus bas que 7,20.

4. SYMPTÔMES

4.1. Plaintes : dyspnée, fatigue, douleurs abdominales (fausses urgences chirurgicales).

4.2. Signes objectifs : - respiration ample et profonde ± rapide, dite de KUSSMAUL
- odeur "pomme de reinettes" de l'haleine en cas d'acidocétose
- hypotension
- collapsus cardiocirculatoire : veinoconstriction (marbrures, pâleur), diminution du débit cardiaque (si pH < 7.2)
- état de conscience altéré : agitation puis coma.

L'acidose déprime le myocarde, abaisse son seuil à la fibrillation, diminue l'action inotrope des cathécholamines et entraîne une vasoconstriction pulmonaire et périphérique.

5. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Trou anionique = la place prise par les ions non mesurés dans l'ionogramme : phosphates, lactates, acétate, pyruvate, etc.

T.A. $= ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$

T.A. normal < 12 (limites de référence = 10 à 18)

<table>
<tr><th colspan="2">T.A. NORMAL</th><th>T.A. AUGMENTÉ</th></tr>
<tr><th>K^+ abaissé</th><th>K^+ nl ou élevé</th><td rowspan="2">Acidocétose
Acidose lactique (chocs)
Intoxications (salicylés, méthanol..)
Insuffisance rénale</td></tr>
<tr><td>Diarrhée
Acétazolamide (Diamox®)
Fistules digestives</td><td>Uropathies, pyélonéphrites
NH_4Cl</td></tr>
</table>

6. TRAITEMENT

6.1. Corriger la **cause**

6.2. **Soutien cardio-vasculaire**

6.3. Corriger pH : **BICARBONATE**

DOSE 1. on calcule le déficit en HCO_3^- qu'il faut corriger :

20 - [HCO_3^- actuel], en mEq/l

2. on multiplie ce chiffre par l'espace de distribution du Bicarbonate, soit :

   50 % du poids corporel

   100 % du poids corporel si Shock majeur, [HCO_3^-] < 5

3. administrer 1/4 à 1/3 de la dose, puis refaire gazométrie et adapter.

EFFETS SECONDAIRES : Les solutions commerciales sont le plus souvent très concentrées (de 200 à 1000 mEq/l de Na^+ et de Bica)

1. hyperosmolarité ---> déshydratation cellulaire
2. hypernatrémie ---> OAP
3. augmentation P_{CO_2} via l'équation d'Henderson-Hasselbach. Il y a donc danger à administrer du Bicarbonate si la ventilation est inadéquate ou si la circulation pulmonaire est inadéquate.

QUESTION 9 : combien de bicarbonate donner à ces patients ?

(1)	*7,20*	*20*	*180*	*8*
(2)	*7,20*	*70*	*42*	*27*

6.4. Dialyse

6.5. THAM (Trometamol®) ThiHydroxyMethyl Aminomethane

(encore appelé TRIS dans solutions de labo)

Tampon synthétique de PKa = 7,8.

Tombé en désuétude en clinique humaine, sauf en pédiatrie et dans des situations requérant une ventilation mécanique avec hypercapnie permissive ; utilisé aussi dans certaines solutions de cardioplégie ou de conservation d'organes en transplantation.

Utilisé en solutions à 3,6%.

$$H_2O + CO_2 \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow\rightarrow THAM \sim H^+ + HCO_3^-$$

$$THAM \uparrow$$

On obtient donc :

- une neutralisation de l'acide carbonique
- une baisse de la P_{CO_2}
- une régénération du bicarbonate

Environ 1/3 du THAM pénètre dans les cellules, surtout globules rouges et hépatocytes.

Attention : la baisse de P_{CO_2} diminuera la réponse ventilatoire du patient à l'acidose.

Le THAM peut entraîner une hypoglycémie.

Le THAM n'est pas métabolisé mais est excrété sous forme protonée par les reins. Il est donc efficace dans un système n'éliminant pas ou mal le CO_2. En cas d'insuffisance rénale, il peut provoquer des lésions hépatiques, tubulaires rénales et une hyperkaliémie.

Existe sous forme d'acétate à 0,3 mol/L (pH 8,6), solution moins irritante que la solution de base.

L'extravasation de ce produit entraîne une nécrose tissulaire.

Perfusion lente !

Dose initiale:

mL THAM (solution à 0.3 mol/L) = poids 'maigre' (kg) x base déficit (mmol/L).

Dose max par 24 heures = 15 mmol / kg pour l'adulte (soit 1.050 mmol ou 3,5 L d'une solution à 0.3 mol/L pour un patient de 70kg)

B. ALCALOSE METABOLIQUE

1. DÉFINITION $[HCO_3^-] > 27$ avec pH > 7.4

2. CAUSES

2.1. Excès de HCO_3^-

- iatrogène par administration de bicarbonate ***(I)***
- sang citraté (citrate métabolisé en 24 h en HCO_3^-) : 17 mEq/unité sg ***(I)***
- pertes de Cl^- par les reins (hypervolémie) ***(I)***

2.2. Pertes d'acide

- sonde gastrique ***(I)***
- laxatifs ***(I)***
- diurétiques ***(I)***
- diarrhées
- pertes K^+

2.3. Correction brutale d'une hypercapnie prolongée ***(I)*** au cours de laquelle les reins ont retenu avidement du bicarbonate (cfr. II.5.2.1.).

Exemple-type = l'insuffisant respiratoire chronique que l'on intube et ventile.

On voit que beaucoup de causes d'alcalose métabolique ont une composante iatrogène : *(I)*

3. COMPENSATION: l'hypoventilation alvéolaire, entraîne une augmentation de la P_{CO_2}.

On attend : $P_aCO_2 \simeq$ 2 derniers chiffres du pH

Exemples :

- ✓ à pH 7,50 → on s'attend à une $PaCO_2$ = 50 mmHg
- ✓ à pH 7,62 → on s'attend à une $PaCO_2$ = 62 mmHg

DANGER : respiration insuffisante et hypoxémie.

4. SYMPTÔMES

nuls incoordination musculaire y compris respiratoire confusion

5. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

DESHYDRATATION	HYPERVOLEMIE
Répond au Cl^- Cl^- urinaire bas *	Ne répond pas au Cl^- Cl^- urinaire normal ou élevé *
- pertes digestives (sonde gastrique) - diurétiques - laxatifs - alcalose post hypercapnique	- hyperaldosteronisme - Cushing - Hypo K^+ sévère - Hypo Na^+ sévère

* Cl urinaire normal = 7 à 10 gr/jour (mesuré comme "NaCl")

6. TRAITEMENT

Le danger majeur de l'alcalose métabolique vient des anomalies hydro-électrolytiques associées : hypokaliémie, hypochlorémie, hypomagnésémie, déshydratation.

6.1. Arrêter l'apport d'alcalins ou les pertes d'acides

6.2. **Administrer du KCl**

6.3. Réajuster la volémie

6.4. Diamox

6.5. Cl^- Arg^+ ou NH_4^+ Cl^- s'il y a hyperkaliémie

6.6. H+Cl^- s'il y a hyperkaliémie et insuffisance hépatique

QUESTION 10 : A quels problèmes vous attendez-vous chez cet opéré cardiaque le lendemain de l'opération : 7,60 39 89 38 K^+ 3.5 Cl^- 92

C. ACIDOSE RESPIRATOIRE

1. DÉFINITION

Hypoventilation : $PaCO_2$ élevée avec pH abaissé.

2. CAUSES

2.1. Aigu

2.1.1. Respirateur mal réglé.

2.1.2. Obstruction des voies aériennes : corps étranger, bronchospasme.

2.1.3. Dépression centre respiratoire : coma, morphiniques, sédatifs.

2.1.4. Catastrophes cardiocirculatoires : OAP, arrêt cardiaque.

2.1.5. Atteinte neuromusculaire : tétanos, curare, insecticides, lésion médullaire haute, atteintes phréniques, myasthénie grave en crise.

2.1.6. Maladies restrictives : pneumothorax, hemothorax, pneumonectomie, pneumonie.

2.1.7. Fumées.

2.2. Chronique

2.2.1. Insuffisance respiratoire.

2.2.2. Tumeur SNC.

2.2.3. Atteinte neuromusculaires : polio, paralysie diaphragme, myopathies.

2.2.4. Syndrome restrictif : scolioses, fibrothorax, obésité, fibrose interstitielle.

3. COMPENSATION

3.1. Aigu

Nulle : le rein n'a pas le temps de réagir et on assiste à une baisse rapide du pH avec augmentation de la PCO_2

Le pH baisse de 0.005 unité par mmHg supplémentaire de CO_2

Le Bica s'élève de 0.1 mEq/l par mmHg supplémentaire de CO_2 Voir sur le nomogramme la modification rapide du pH fonction de la PCO_2 en cas d'acidose respiratoire aiguë.

3.2. Chronique

Le rein retient du HCO_3^-

Le prix à payer est une perte de Cl^-

À P_{CO_2} égale, la baisse de pH est réduite par rapport à la situation aigüe (voir nomogramme)

le pH diminue de 0.003 unité par mm supplémentaire de CO_2

le Bica augmente de 0.33mEq/l par mm supplémentaire de CO_2

ex. : Aigu : 7.20 70 40 27 K^+ 5

Chronique : 7.33 70 40 33 K^+ 4,5

QUESTION 11 : Que pensez-vous de : 7.17 60 40 20

QUESTION 12 : Que pensez-vous de : 7.25 70 40 30

Exercice : voici l'évolution terminale d'un patient en coma d'origine neurologique. Reportez-en les valeurs sur le nomogramme et observez la progression du désordre acido-basique.

	pH	**P_{CO_2}**	**P_{O_2}**	
Jour 20	7,42	51	59	(avant oxygène)
Jour 21	7,40	49	71	
Jour 22	7,31	62	115	
Jour 23	7,31	68	111	
Jour 24	7,36	65	94	
Jour 25	7,20	101	49	décès

4. CONSÉQUENCES

4.1. de l'hypercapnie : -perte progressive de la réponse ventilatoire au CO_2 (chronique)

– vasodilatation cérébrale, voire oedème cérébral (aigu)

4.2. de l'hypoxie : - hypertension pulmonaire, élévation de [Hb] (chronique)

- shock, acidose métabolique (aigu)

Il a été publié plusieurs cas d'hypercapnie extrême sans hypoxémie grave. Ces cas ont tous récupéré sans séquelle après restauration d'une ventilation adéquate. Cfr section du manuel détaillant le nomogramme.

ex. pH 6,60 P_{aCO2} 375 mmHg P_{aO_2} 40 mmHg Bica 34 (Potkin 1992).

5. TRAITEMENT

- Causal
- Respiration assistée
  - ---------- aigu si la PCO_2 s'élève, surtout si pH < 7.20
  - ---------- chronique : décision difficile, implique la possibilité de respiration assistée à domicile…

6. EXACERBATION D'UNE ACIDOSE RESPIRATOIRE CHRONIQUE

Une acidose respiratoire aiguë peut compliquer l'évolution d'un patient insuffisant respiratoire chronique en cas d'embolie, d'infection, de bronchospasme, d'OAP ...

Le pH se modifiera alors en fonction de la PCO_2 comme dans l'acidose respiratoire aiguë, en suivant sur le nomogramme une direction parallèle à celle de l'acidose respiratoire aiguë, mais en partant de valeurs à l'équilibre modifiées par à l'affection pulmonaire chronique. On tâchera de faire le maximum pour éviter la respiration assistée.

D. ALCALOSE RESPIRATOIRE

1. DÉFINITION P_{CO_2} abaissée avec pH augmenté ou normal

2. CAUSES

2.1. Adaptation à l'effort

2.2 Grossesse

2.3. Hypoxémie ex. : altitude :

10,3 mm Hg = Pa_{CO_2} la plus basse mesurée sur échantillon artériel à 8.400 m, au « balcon » de l'Everest (15,7 y étant la plus haute) (Grocott 2009)

7,5 mmHg = Pa_{CO_2}déduite d'un échantillon de gaz alvéolaire prélevé au sommet de l'Everest, 8.848 m (West 1983).

2.4. Respirateur mal réglé

2.2. Peur, anxiété, hystérie

2.3. T° : sepsis

2.4. Salicylés

2.5. Crise d'asthme (début)

2.6. Tumeurs SNC : Pa_{CO_2} la plus basse jamais mesurée sur un échantillon de sang artériel chez un patient éveillé. Pa_{CO_2}= 9 mmHg, pH 7,74 : Rodriguez & Baele, 1982.

3. SYMPTÔMES

- "Tête qui tourne "
- Paresthésies (pourtour des lèvres, bout des doigts)
- Crampes, tétanie
- Crise convulsive.

4. COMPENSATION

Il s'agit du seul désordre acidobasique qui puisse être compensé jusqu'à pH normal. Une fuite rénale de $HCO3^-$ est le mécanisme de cette compensation.

Prix : rétention de Cl^-

4.1. Aigu

- le pH s'élève d'environ 0.01 unité quand la P_{CO_2} baisse de 1 mmHg
- le bica baisse de 0.2 mEq/l quand la P_{CO_2} baisse de 1 mmHg

4.2. Chronique

- le pH s'élève d'environ 0.002 unité quand la PCO_2 baisse de 1mmHg
- le bica baisse de 0.5 mEq/l quand la PCO_2 baisse de 1 mmHg

5. TRAITEMENT

- Causal

- Augmenter l'espace mort (tête dans un sac en papier) : manœuvre assez illusoire enrespiration spontanée, si la cause n'est pas contrôlée.

- Dépressants respiratoires : narcotiques…

QUESTIONS 13 : - Ce patient est ventilé suite à une opération cardiaque. Ses premiers gaz du sang sont : 7,59 22 178 19 Que pensez-vous ?

QUESTIONS 14 : - Que penser, dans les mêmes conditions, de 7,59 33 178 30 ?

V. QUELQUES DESORDRES COMPLEXES DE L'EQUILIBRE ACIDE-BASE

A. ACIDOSE MIXTE

1. DÉFINITION

Chute sévère du pH avec élévation de la PCO_2.

On note aussi :

Effondrement du taux de Bicarbonates, élévation aiguë du K+, Cl^- élevé, trou anionique augmenté.

ex. : 1. Chez l'insuffisant respiratoire chronique qui fait une décompensation cardiaque (ou n'importe quelle autre cause d'acidose métabolique) pour laquelle la compensation normale (hyperventiler) est impossible.
2. Acidose métabolique dont la cause n'est pas traitée et qui arrive au maximum de l'hyperventilation possible.
3. Arrêt cardiaque ou circulatoire

2. EVOLUTION

MORTELLE ENDEANS LES MINUTES CAR LE CARACTERE MIXTE DE L'ACIDOSE SIGNE LA FAILLITE DES MECANISMES COMPENSATOIRES.

Exemple. :	*pH*	*Paco2*	*O2*	*Bica*	*K+*	*Cl^-*
1.	*7,26*	*37*	*85/96,5*	*16*	*4,5*	*103*
2.	*7,15*	*50*	*62/82*	*17*	*5*	*103*
3.	*décès*					

3.TRAITEMENT

O2, ventilation assistée, Bicarbonate, soutien cardiaque, monitoring avancé

4. LE SUIVI DE L'ÉQUILIBRE ACIDE-BASE DANS DES SITUATIONS AIGUËS (arrêt cardiaque, arrêt circulatoire, massage cardiaque, arrêt respiratoire...) ne peut se contenter de mesures effectuées sur des prélèvements artériels. En effet, les grands ralentissements circulatoires entraînent une augmentation importante des concentrations de CO_2 et d'acides métaboliques dans le sang veineux dont le pH s'effondre. Le passage ralenti du sang dans la circulation pulmonaire permet, si la ventilation est assurée, une excrétion accrue de CO_2 vers les alvéoles et une correction au moins partielle du pH. L'analyse du sang artériel seul ne permet donc pas d'apprécier le degré de souffrance des tissus car elle ne reconnaît pas la composante

respiratoire de l'acidose mixte qui y règne. Si du sang veineux passe par une zone non ventilée du poumon ou passe par une communication interauriculaire (shunt droit-gauche) un échantillon artériel peut révéler un pH acide, une $PaCO_2$ élevée et une PaO_2 basse. L'analyse simultanée d'échantillons de sang artériel et veineux central (prélevé par une voie centrale, ou dans l'artère pulmonaire si un cathéter de Swan-Ganz est en place) permet de meilleures décisions thérapeutiques. Cette approche permettra entre autres de mieux adapter la ventilation contrôlée aux augmentations de P_{CO_2} résultant de l'administration de bicarbonate. En pratique dans des circonstances de grand ralentissement circulatoire une hyperventilation très importante est nécessaire, au moins temporairement, pour obtenir un pH artériel et une $PaCO_2$ acceptables.

B. ALCALOSE MIXTE

(très fréquente aux soins intensifs)

1. DÉFINITION pH élevé ou très élevé, P_{CO_2} basse, Bica élevé, K+ bas, Cl^- bas.

ex. :
1. patient déshydraté en alcalose métabolique que l'on a intubé et hyperventilé
2. insuffisant respiratoire compensé que l'on doit mettre au respirateur et chez qui on abaisse trop vite la P_{CO_2}
3. porteurs de tumeur cérébrale ou insuffisants hépatiques qui hyperventilent et vomissent (ou chez qui on a posé une sonde gastrique)

RAPPEL : IL FAUT VENTILER POUR AVOIR UN pH ACCEPTABLE,

ET NON POUR AVOIR UNE P_{CO_2} NORMALE.

2. ÉVOLUTION

- Vasoconstriction cérébrale
- Hb ne veut plus lâcher son O_2 (déviation gauche de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine)
- Diminution de la performance cardiaque
- Pronostic sombre si le pH reste supérieur à 7.65 : 90 % de décès à court terme (heures ou jours)

C. ACIDOSE RESPIRATOIRE + ALCALOSE METABOLIQUE ("*Lasix-syndrome*")

1. DÉFINITION

pH nl, CO_2 élevé , Bica fort augmenté, Cl^- effondré, K+ diminué.

2. EXEMPLES : insuffisant respiratoire à qui on donne des diurétiques, que l'on transfuse massivement, ou qui vomit.

3. TRAITEMENT : KCL

D. ALCALOSE RESPIRATOIRE + ACIDOSE METABOLIQUE

pH normal, CO_2 bas , Bica abaissé , K^+ diminué.

En aigu, on rencontre cette combinaison dans le shock en phase compensée.

En chronique, on la rencontre fréquemment chez l'insuffisant hépatique.

Attention : les valeurs de bicarbonate doivent être corrigées pour l'altitude !

Exemple : valeurs mesurées chez un patient cirrhotique porteur d'un shunt porto-cave et adressé pour chirurgie cardiaque élective :

pH = 7,42 $Paco_2$ = 29.7 P_aO_2 = 79 FiO2 = 0.21 ammoniac veineux = 213 mg/dl. (normale < 100)

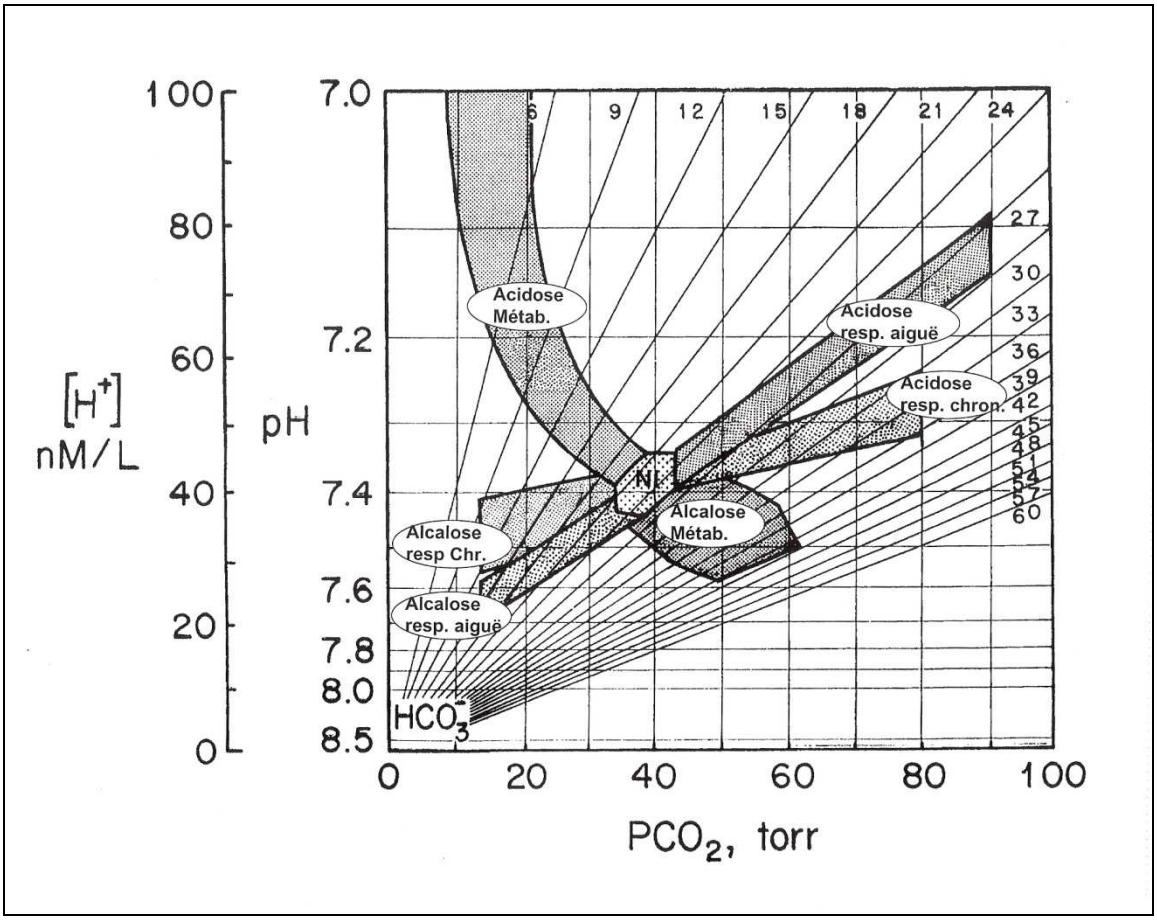
E. CONCLUSION CONCERNANT LES DESORDRES COMPLEXES :

La survenue simultanée d'un désordre métabolique et d'un désordre respiratoire déviant le pH dans le même sens empêche l'expression des mécanismes de compensation et constitue un danger grave. Ces situations constituent des urgences médicales et réclament un traitement agressif. Elles doivent donc être correctement identifiées d'emblée; l'usage du nomogramme facilite grandement leur diagnostic et permet de suivre l'efficacité du traitement.

Le Nomogramme de Siggaard-Andersen, modifié par Levesque (1975),

MANUEL D'UTILISATION

On décrit une zone de normalité, notée N, et six zones grises correspondant aux désordres acido-basiques simples ; parfois dénommées '*significance bands'*, elles sont le fruit d'observations empiriques. Sur le dessin elles sont identifiées en Français.



1

La particularité de ce nomogramme est de mettre en relation deux valeurs **mesurées** (PCO_2 et $[H^+]$ - ou pH) et d'en déduire le bicarbonate, à l'inverse du diagramme de Davenport qui met en relation le pH et le bicarbonate. Or la concentration de bicarbonate ne se mesure pas en routine ; elle n'est, en pratique quotidienne, qu'une valeur calculée au départ des mesures de pH et PCO_2, en supposant que plusieurs autres paramètres sont normaux et stables : [Hb], [SO_2], [protéines], [autres tampons], température… ce qui n'est pas toujours le cas. En pratique les valeurs calculées

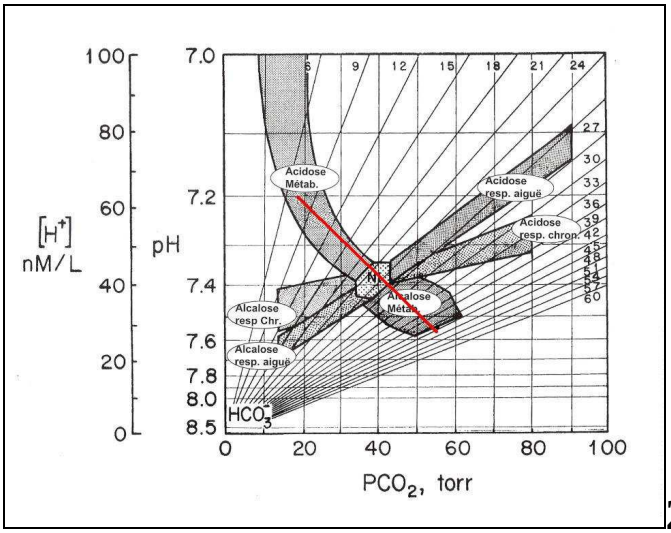
de bicarbonate sont d'autant plus sujettes à caution que les paramètres cités s'éloignent de la normalité. Les valeurs calculées de bicarbonate figurent sur le diagramme sous forme de demi-droites s'écartant en éventail au départ d'en bas à gauche.

Ces choix et cette présentation ont deux conséquences importantes pour l'utilisateur :

1- Le raisonnement basé sur les valeurs mesurées a moins de chances d'être affecté par un artifice de calcul, surtout en situation physiologique éloignée de la normalité.
2- Le nomogramme a une présentation semi-logarithmique à échelle <u>inversée</u> si l'on utilise le pH au lieu de $[H^+]$. L'avantage est que les relations « normales » entre pH et PCO_2 deviennent quasi-linéaires. (Ceci n'était pas le cas avec le diagramme originel de Siggaard-Andersen qui mettait en relation pH et logPCO_2). Il en résulte que l'évolution du patient lorsqu'on agit sur un seul paramètre (par exemple la ventilation) devient plus aisément prévisible.

RÈGLES DE COMPRÉHENSION DU NOMOGRAMME

1- La réponse respiratoire (on devrait dire « ventilatoire » car il s'agit bien d'une modification de la ventilation-minute et non une adaptation enzymatique mitochondriale) normale à une modification de la charge acide provenant du métabolisme s'inscrit sur le nomogramme le long d'une ligne quasi-droite représentée en rouge dans le dessin suivant.

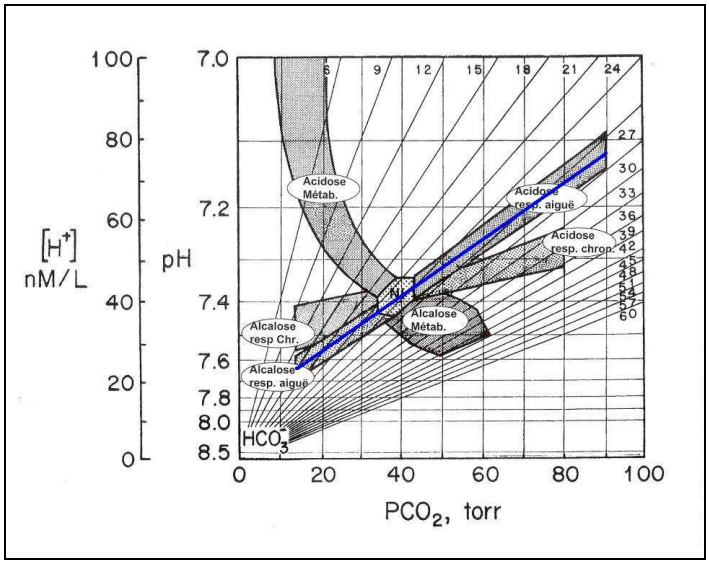


2

On peut reconstituer cette ligne par un **moyen mnémotechnique simple** : **la PCO_2 qui correspond à la réponse ventilatoire attendue face à une acidose métabolique est égale aux deux chiffres de la valeur du pH qui suivent la virgule après le chiffre 7**.

Les zones grises situées le long de la ligne correspondent aux syndromes d'acidose ou d'alcalose métaboliques ayant entraîné une compensation ventilatoire correcte.

2- L'équation d'Henderson-Hasselbach permet de prédire la modification de pH qu'entraîne immédiatement toute variation de PCO_2. Comme il s'agit de modifications rapides auxquelles le rein n'a pas le temps de s'adapter on parlera d'acidose ou d'alcalose respiratoires aiguës. Une fois encore ces modifications s'inscriront sur le nomogramme le long d'une ligne quasi-droite, représentée en bleu foncé sur le dessin suivant (3).



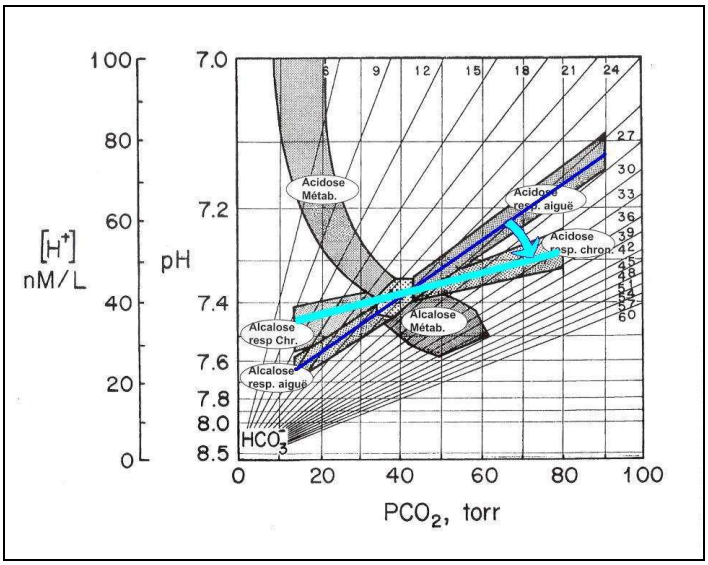
3

Toute modification de ventilation induite par l'anesthésiste provoquera une modification du pH sanguin qui évoluera le long de cette ligne. Quand la ventilation diminue, la PCO_2 augmente et le pH baisse, les coordonnées de cette évolution suivant la ligne bleu foncé en montant de gauche à droite. Si la ventilation augmente, la ligne sera suivie en descendant de droite à gauche.

En cas d'hypoventilation de longue durée les reins retiennent le bicarbonate à des taux dépassant la normale (24 mEq/L) ; de cette façon le pH artériel devient moins acide pour

une PCO_2 donnée : à l'équilibre les coordonnées de ces patients se situent dans la zone dite d'acidose respiratoire chronique. Initialement on ne mesurait que le bicarbonate (ou CO2 total) par l'appareil de VanSlycke. Au début de l'épidémie de polio de 1952 les malades mouraient d'acidose respiratoire massive avec un diagnostic d'alkalose ; l'erreur persista jusqu'à ce qu'on sache mesurer pH et PCO_2 et qu'on commence à ventiler ces victimes.

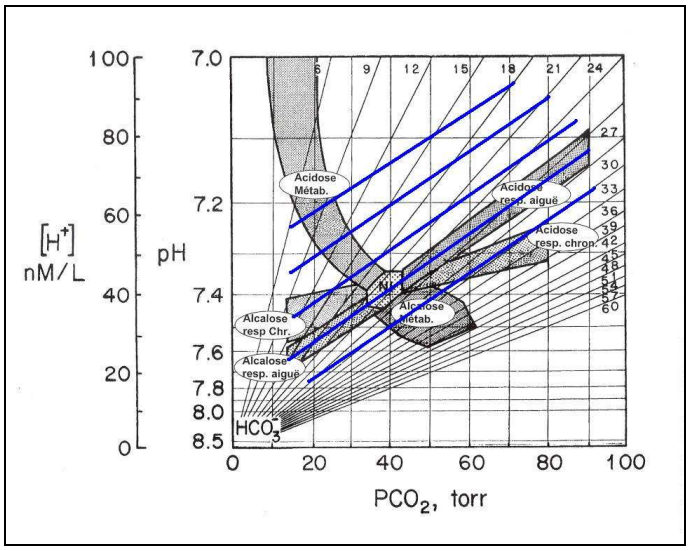
En cas d'hyperventilation chronique les reins laissent échapper du bicarbonate et le pH se rapproche de 7,40. Ce mécanisme est le seul qui puisse excéder l'objectif de normalisation du pH et atteindre chez certains patients des pH très légèrement inférieurs à 7,40. La zone d'équilibre est identifiée sous l'appellation « alcalose respiratoire chronique ».
Sur le nomogramme les zones d'acidose respiratoire chronique et d'alcalose respiratoire chronique s'agencent le long d'une droite dessinée en bleu clair sur le dessin 3b.



3b

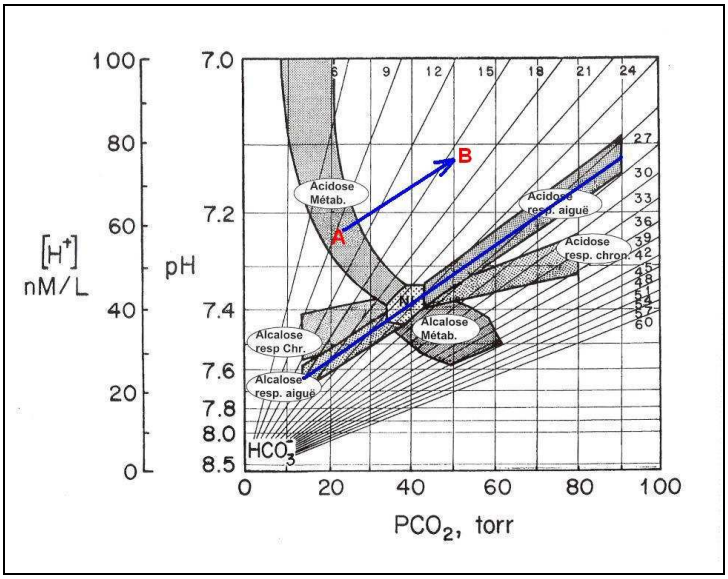
Il n'existe pas de moyen mnémotechnique simple permettant de reconstituer les lignes bleues. Le conseil est d'avoir toujours sur soi un exemplaire miniature du nomogramme pour y situer les coordonnées de vos patients.

3- En cas de changement récent de ventilation (c'est-à-dire avant que les mécanismes de compensation rénale puissent agir), si le patient ne part pas de la zone normale « N », la modification immédiate de pH suivra une ligne parallèle à la ligne bleu foncé passant par l'endroit d'où démarre le patient. Il existe autant de lignes possibles qu'il y a de points de départs possibles. Le dessin suivant (4) en représente quelques-unes.



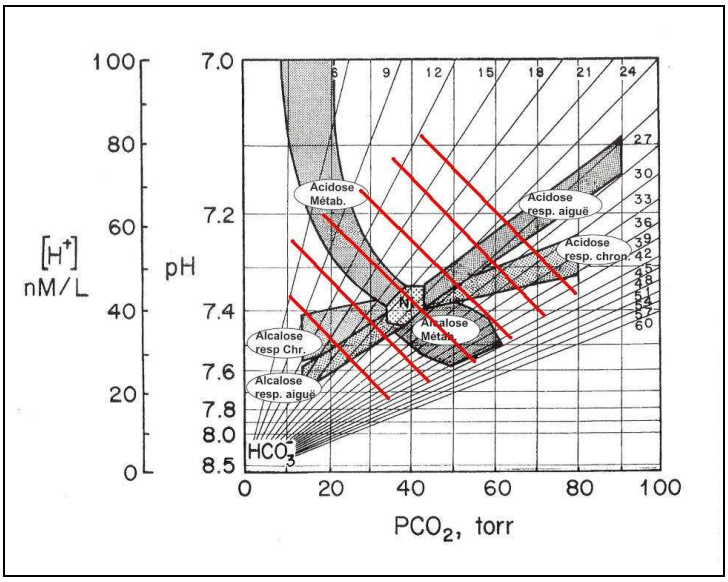
4

4- À titre d'exemple, le patient en acidose métabolique partant des coordonnées A et qui développe un problème respiratoire aigu aboutira en B sur le dessin 5.



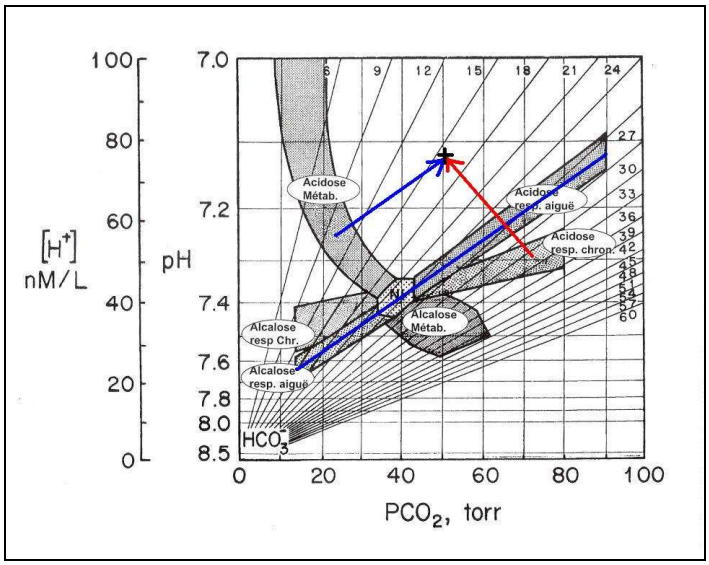
5

5- De façon similaire, une modification de la situation métabolique de l'organisme entraînera une adaptation ventilatoire et le parcours qui en résultera devrait suivre, parmi toutes les possibles parallèles à la ligne rouge, celle qui passe par le point de départ du patient (6).



6

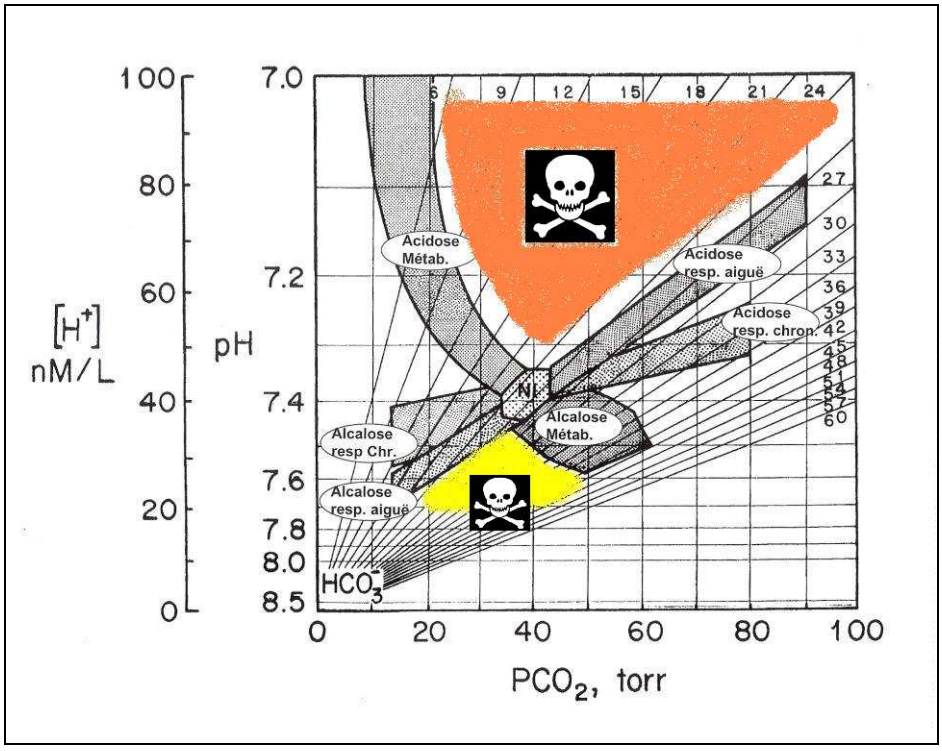
6- Sur le nomogramme 7 on voit ainsi que l'on peut arriver au même point de coordonnées marqué d'une croix en suivant soit une ligne rouge d'acidose métabolique au départ d'une zone de désordre respiratoire (aigu ou chronique), soit une ligne bleue d'insuffisance respiratoire partant d'une situation d'acidose métabolique. Il pourrait s'agir d'un patient en acidocétose diabétique faisant un arrêt respiratoire sur administration de morphine ou d'un patient souffrant de BPCO développant une acidose par occlusion vasculaire. La croix qui indique les coordonnées auxquelles a abouti le patient ne présume rien du chemin parcouru pour y arriver, mais indique clairement que l'on n'est plus dans une zone de désordre acido-basique simple, mais complexe.



7

Tous les points situés dans les zones blanches (non grises) sont, par définition, le résultat de plusieurs déséquilibres acido-basiques combinés. Les points situés dans des zones grises sont le plus souvent, mais pas toujours, des désordres acido-basiques simples. On comprendra aisément qu'un point situé sur le trajet de la ligne rouge de la figure 7 lorsqu'elle croise la zone grisée de l'acidose respiratoire aiguë puisse être interprété comme un problème respiratoire aigu isolé ou comme un problème métabolique aigu survenant chez un patient souffrant d'une pathologie respiratoire chronique ; c'est le contexte clinique qui aidera à faire la différence.

7- Le message le plus important est que toute paire de coordonnées positionnant un patient dans le triangle situé entre l'acidose métabolique normalement compensée et l'acidose respiratoire aigue, comme par exemple la croix du diagramme 7, décrit une situation d'où aucun patient ne peut se sauver sans aide. On assiste à la combinaison de deux désordres acido-basiques qui s'aggravent mutuellement, chacun empêchant le mécanisme compensatoire qui devrait atténuer l'autre. Le résultat est que le pH sanguin (qui reflète celui du milieu intérieur) s'acidifie rapidement, ce qui saturera les tampons dans un délai très court, entraînant inéluctablement la mort du patient.



8

Il s'agit d'une grande urgence pour laquelle un soutien ventilatoire et des interventions

métaboliques doivent immédiatement être mis en œuvre. Le piège peut résider dans une valeur « normale » ou « acceptable » de la PCO_2 (dans l'exemple choisi : 50) laissant supposer une fonction respiratoire adéquate. J'ai coutume d'appeler le triangle situé entre l'acidose métabolique normalement compensée et l'acidose respiratoire aigue le « triangle de la mort ».

Le triangle situé entre l'alcalose métabolique normalement compensée et l'alcalose respiratoire aiguë est tout aussi dangereux mais les phénomènes s'y déroulent plus lentement ; de plus, comme les causes de ces désordres acido-basiques sont fréquemment iatrogènes, il est plus aisé de corriger ce type de situation. Ici aussi, le piège est de ne pas reconnaître le cercle vicieux induit par deux anomalies dont chacune empêche les mécanismes de compensation de l'autre.

En situant clairement ces patients dans les triangles de mort l'usage du nomogramme aide le clinicien à identifier ces situations dangereuses pour réagir adéquatement et dans les délais les plus brefs.

COMMENT DÉCRIRE UN RÉSULTAT DE GAZOMÉTRIE ?

1- Le pH est-il < ou > que 7,40 ? Parler d'acidose ou d'alcalose.
2- La PCO_2 est-elle égale aux deux chiffres après la virgule du pH ? Si oui, le phénomène est décrit (jusqu'à preuve du contraire) comme métabolique avec adaptation ventilatoire adéquate. Si non, on regarde si les coordonnées définissent un point situé (jusqu'à preuve du contraire) dans une zone de déséquilibre acido-basique simple.
3- Si le point est situé hors des zones grises, il s'agit d'un désordre complexe. Dans les triangles de la mort on parlera d'acidose mixte ou d'alcalose mixte.
4- Le Potassium correspond-il à la kaliémie corrigée pour le pH ? Ex : au pH de 7,20 on s'attend à un K+ de 4,5 + 2*(0,5) = 5,5 mEq/L. En fonction du résultat on énonce alors s'il s'agit d'une hyper-, normo, ou hypokaliémie.
5- On se préoccupe du Chlore.

Exemple : 7,22 40 K 3,88 s'énoncera :

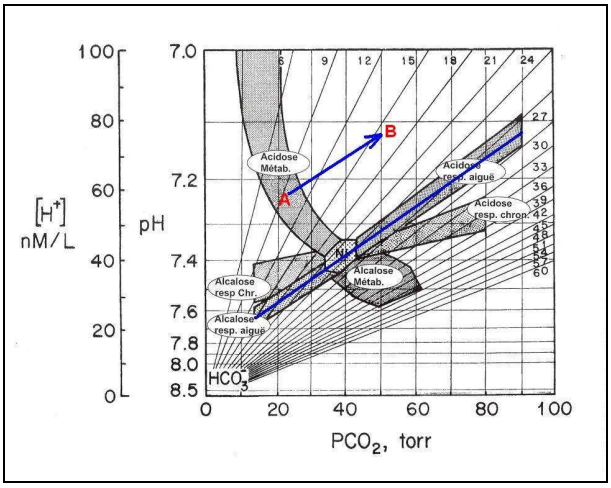
«Acidose mixte (reflétant une réponse ventilatoire inadéquate) avec hypokaliémie sévère»

Il reste à mettre cette description dans son contexte clinique…

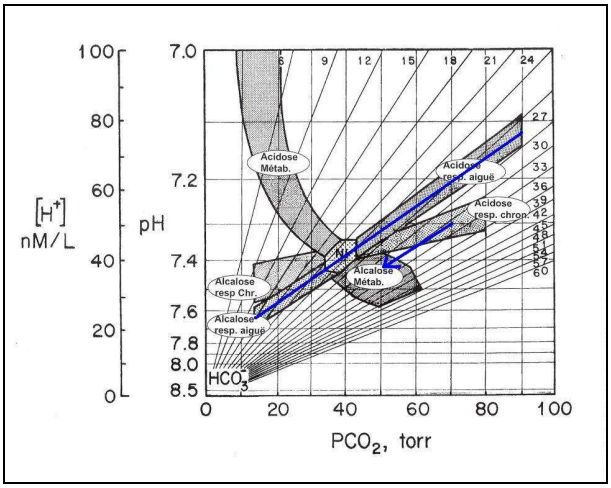
EXEMPLES D'UTILISATION CLINIQUE DU NOMOGRAMME : QUELQUES PARADOXES APPARENTS

1- **Du bicarbonate qui exacerbe l'acidose ?** En situation de choc avec acidose métabolique on utilise du bicarbonate. Il faut cependant se souvenir que le pKa de ce tampon est de 6,8 ; son principal intérêt est de servir de courroie de transmission et exige que le CO_2 produit soit évacué à l'extérieur de l'organisme. S'il ne peut l'être, le résultat sera une tendance à se rapprocher de façon irrésistible d'un pH de 6,8. ! Cette situation peut se représenter sur le nomogramme en suivant la ligne bleu foncé (représentant la modification calculée du pH en fonction de l'augmentation du CO_2) partant d'un point A de coordonnées situé dans la zone d'acidose métabolique.

Morale de l'histoire : avant d'injecter du bicarbonate, posons-nous la question de savoir si on va pouvoir augmenter la ventilation pour éliminer le CO_2 qui en proviendra.



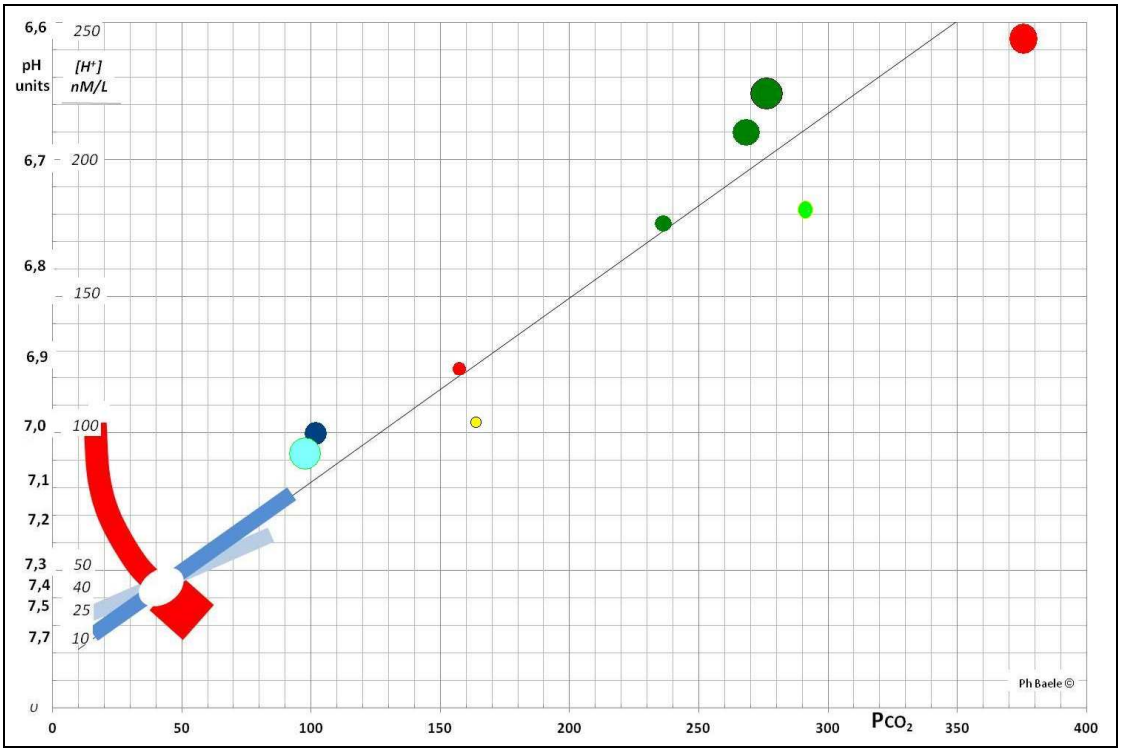
2- **Une acidose qui se transforme en alcalose ?**



- ✓ Le patient souffrant d'insuffisance respiratoire ou ventilatoire chronique voit ses reins retenir du bicarbonate au point d'augmenter sa concentration en HCO_3^- afin d'amortir l'acidose liée à la difficulté d'éliminer le CO_2**.** Si on rétablit rapidement une ventilation « normale » avec une PCO_2 de 40 à 45 mmHg, inférieure à celle à laquelle fonctionne d'habitude le patient, on voit que la ligne bleu foncé (celle qui exprime les changements de pH en fonction des modifications aiguës de PCO_2) amènera le patient d'une zone d'acidose respiratoire chronique à une zone d'alcalose métabolique (= par excès de bicarbonate) dite « post-hypercapnique », le rein n'ayant pas eu le temps d'excréter l'excédent de bicarbonate qu'il avait emmagasiné pendant la période d'hypercapnie. Le problème est alors double :
  - ✓ Le patient n'aura plus envie de respirer.
  - ✓ La kaliémie du patient diminuera en fonction du changement de pH, un changement très rapide lié à la rentrée du potassium dans les cellules, ce qui modifiera brutalement le rapport entre les concentrations intra- et extra-cellulaires de K^+, et donc l'irritabilité des cellules myocardiques. Le risque de fibrillation ventriculaire est élevé.

3- Un pH < 6,80 : incompatible avec la vie ?

Plusieurs cas ou séries de cas ont été publiés de patients ayant été correctement oxygénés mais non ou très difficilement ventilés, pour des raisons diverses allant de l'erreur d'anesthésie à la crise d'asthme gravissime (Ayas, Mazzeo, Molfino, Potkin). Si l'on reporte les pH et $PaCO_2$ de ces patients (et de quelques autres rencontrés personnellement) sur le nomogramme, après l'avoir étendu pour pouvoir y faire figurer ces valeurs, on constate qu'elles se situent toutes dans le prolongement de la zone d'acidose aiguë. Aucun de ces patients n'associait d'acidose métabolique significative à ce tableau. TOUS ont survécu sans séquelles, y compris ceux qui étaient « inréveillables »… parce qu'en carbonarcose ! Le pH le plus bas publié fut de 6,60 pour une $PaCO_2$ = 375. Comme quoi une acidose n'est pas l'autre.



Ces histoires seront comparées à celle de cette enfant de qqs jours, opérée pour subocclusion intestinale, diagnostiquée ensuite comme porteuse d'un CAVC (canal atrio-ventriculaire complet) en crise d'Hypertension Pulmonaire (pressions supra-systémiques). Intubée pour détresse respiratoire, elle dut être ventilée par oscillations, avant d'être adressée pour pose d'un circuit d'oxygénation extra-corporelle (ECMO). Voici ses échantillons artériels successifs :

	Heure	pH	PCO_2	PO_2	SO_2	Hb	Bica	Bex	Na+	K+	Ca++	Glu	Lact
Arrivée	03 :39	6,63	99	17	11%	10,8	10	-29	133	6,3	6,0	449	16
Isuprel	03 :55	6,68	77	48	54%	10,6	8	-28	136	5,1	5,9	407	16
ECMO	04 :20	6,93	29	75	89%	13,4	6	-26	136	5,6	3,2	385	14
ECMO	04 :59	7,21	22	64	91%	12,1	9	-17	139	4,1	5,1	350	15
ECMO	05 :12	7,33	25	40	84%	11,3	13	-11	142	3,6	4,5	301	17

Cet enfant décèdera finalement d'hypoxémie et HTAP irréversibles, l'ECMO thrombosant de façon répétée. Les taux élevés de lactates traduisent la souffrance cellulaire liée à l'hypoxie.

Conclusion de ces cas d'acidoses extrêmes :

LE CO_2 NE TUE PAS, C'EST L'HYPOXIE QUI TUE.

REPONSES AUX QUESTIONS

Q1 A l'inverse l'acidose qui stimule la respiration, l'alcalose la déprime. Le danger d'une alcalose importante est donc l'hypoventilation.

Q2 Ventiler 10 x 1000 cc donnera $\dot{V}a = 10 \times (1000 - \text{espace mort})$

20 x 500 cc donnera $\dot{V}a = 20 \times (500 - \text{espace mort})$

comme l'espace mort est le même dans les deux cas ventiler lentement avec un grand volume courant est plus efficace en termes de ventilation alvéolaire.

Exemple : 10 x (1.000 - 100) = 9.000 ml/minute

20 x (500 - 100) = 8.000 ml/minute

Q3 Ce patient est un insuffisant respiratoire qui a perdu son stimulus hypercapnique (la $PaCO_2$ = 47) et dépend d'un certain degré d'hypoxémie pour respirer (la PaO_2= 56). Si on lui donne de l'oxygène il cessera de respirer.

Q4 On s'attend à ce qu'une hypercapnie augmente le taux de bicarbonates par le jeu de la réaction d'Henderson-Hasselbach et, chroniquement, par l'action des reins qui retiendront le bicarbonate. Le taux de HCO_3^- attendu ne sera donc ni bas (17) ni normal (24) mais élevé (30).

Q5 Ce patient est en alcalose (pH = 7,50). L'hypokaliémie (K^+ = 2,9) empêche ses reins d'excréter des H^+ et contribue à aggraver l'alcalose. Pour rompre le cercle veineux il faudra donner du K^+.

Q6 Le même patient qu'à la question précédente est aussi sévèrement hypochlorémique (Cl^- = 89). Par manque de Cl^- dans les urines ses reins continuent à réabsorber du HCO_3^- malgré le taux élevé déjà atteint dans le sang. Ils contribuent ainsi à aggraver l'alcalose. Pour rompre le cercle vicieux il faut donner du Cl^-. Vu l'hypokaliémie concomitante on le donnera de préférence sous forme d'une solution de KCl^-.

Q7 Le potassium attendu pour un pH de 7,12 serait de 4 + [0,5 x 10 (7,4 - 7,12)] = 5.4. Ce

patient est donc en hypokaliémie relative (4,3). Lorsqu'on le ventilera correctement son pH reviendra rapidement à 7,4 et son potassium chutera de 1.4 mEq/L pour arriver à 2.9 mEq/L. La chlorémie est basse.

Q8 Pour une valeur de pH de 7,25 la kaliémie devrait s'élever de 0,5 x 10 [7,40 - 7,25] = 0,75 mEq/l. Si on prend 4 mEq/l comme valeur normale à pH 7,40, la kaliémie normale pour le degré d'acidose de notre patient devrait être 4,75 mEq/l. Une kaliémie mesurée à 3,75 est donc très basse et peut contribuer à perpétuer la fibrillation.

Q9 Premier patient : dose initiale (20 - 8) x (poids : 2) x 1/4

soient 105 mEq pour un patient de 70 kgs

Second patient : le bicarbonate étant déjà élevé, il ne faudra pas lui en donner. La $PaCO_2$ très élevée indique que son acidose a pour origine un désordre ventilatoire et non métabolique.

Q10 La mesure du pH (7,60) démontre une alcalose. L'alcalose déprime la respiration. Pour pouvoir sevrer ce patient du respirateur il faudra donc la corriger. Pour un pH de 7,60 la kaliémie attendue est de [4 à 4,5] - [0,5 x 10 (7,60 - 7,40)] = 3 à 3,5 mEq/l.

Un chlore bas entretien l'alcalose en forçant les reins à retenir des HCO_3^-.

Q11 Il s'agit d'une acidose (pH = 7,17) à forte composante respiratoire ($PaCO_2$ = 60). Ces coordonnées ne définissent cependant pas un point situé dans la zone signifiant une acidose respiratoire aiguë pure. Il s'ajoute donc une composante d'acidose métabolique : le pH est trop bas pour la $PaCO_2$ mesurée. Cette situation est gravissime car toute compensation de ce désordre métabolique est impossible chez un patient en défaillance respiratoire. L'hypoxémie confirme ce dernier fait (PaO_2 = 40).

Q12 Il s'agit d'une acidose (pH = 7,25) respiratoire ($PaCO_2$ = 70) située entre les zones représentant l'acidose respiratoire aiguë et l'acidose respiratoire chronique. Il y a plusieurs manières d'aboutir à ce point :

* compensation rénale ou alcalose métabolique se surajoutant à une acidose respiratoire aiguë (le point de départ serait p.ex. 7,25 65).
* acidose métabolique aiguë survenant chez un insuffisant respiratoire chronique (départ = 7,30 75).

* aggravation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique (départ = 7,36 50).

L'anamnèse et l'examen clinique orienteront le diagnostic. La 3e hypothèse représente la situation la plus fréquemment rencontrée.

Q13 Reportées sur le nomogramme ces coordonnées définissent un point situé dans la zone représentant une alcalose respiratoire aiguë pure. Ce patient est hyperventilé et la situation est iatrogène.

Q14 Ce point n'est situé dans aucune zone « pure » et représente donc un désordre mixte.

* soit une alcalose métabolique à laquelle se surajoute une alcalose respiratoire aiguë par hyperventilation iatrogène.
* soit une alcalose respiratoire aiguë par hyperventilation iatrogène à laquelle se surajoute une alcalose métabolique.
* soit une alcalose respiratoire chronique (compensée) à laquelle se surajoute une alcalose métabolique (le point de départ serait p.ex. 7,45 23).
* soit un insuffisant respiratoire chronique que l'on a brutalement hyperventilé (le point de départ serait p.ex. 7,30 70).

L'anamnèse devrait facilement exclure les deux dernières hypothèses qui représentent des situations rares.

Les deux premières hypothèses sont en réalité identiques, les causes agissant le plus souvent de manière simultanée. Le danger de la situation réside dans l'impossibilité de correction spontanée du phénomène, les deux processus morbides contribuant à aggravation inéluctable de l'alcalose. Les causes sont le plus souvent iatrogènes : hyperventilation, sonde gastrique, diurétiques, polytransfusions, etc ... Tolérer une $PaCO_2$ plus élevée et supprimer les causes iatrogènes d'alcalose métabolique sont des décisions à prendre d'urgence pour ce patient

Autres Cas Cliniques

- Bébé de 3 semaines avec Coarctation Aortique, Canal Artériel et CIV. FiO2 58%.

pH 7,26 $PaCO_2$ 87mmHg PaO_2 100 mmHg SaO_2 94 % Bicarb 39 BExc 18

- Patient de 75 ans, souffrant d'insuffisance respiratoire chronique, admis pour une urgence vasculaire, en respiration spontanée avec 3 litres d'O_2

pH 7,26 $PaCO_2$ 44mmHg PaO_2 100 mmHg SaO_2 96 % Bicarb 19 BExc -5

- Patiente de 54 ans mise sur table en urgence pour dissection de l'aorte ascendante, avec épanchement péricardique. Description, traitement immédiat et traitement après induction de l'anesthésie ?

pH 7,21 $PaCO_2$ 24mmHg PaO_2 87 mmHg SaO_2 96 %

- Patiente de 53 ans admise pour hyperventilation incoercible (22 respirations par minute, régulières) et troubles de la marche. Elle décèdera rapidement d'une tumeur médullaire. À l'admission :

pH 7,74 $PaCO_2$ 9mmHg PaO_2 121 mmHg SaO_2 97 % K^+ 2,8 Lact 4,9mM/L

- Deux groupes de patients tétraplégiques sont comparés, l'un bénéficie d'une ventilation assistée ou contrôlée depuis de nombreux mois, l'autre respire sans assistance (Watt 2001). Les échantillons sont prélevés patients éveillés et couchés sur le dos. Commentez les différences :

MOYENNES	pH	$PaCO_2$	PaO_2	K^+	Bicar (calc)
Ventilés	7,46	35	104	3,9	18
Contrôles	7,40	41	89	4,1	22

- Dans l'étude ci-dessus ce patient n'est ventilé que la nuit. Commentez les différences :

MOYENNES	pH	$PaCO_2$	K^+
Resp Spont	7,36	41	3,4
Ventilé	7,47	30	3,1

REFERENCES :

DAVIS BD. On the importance of being ionized. Arch Biochem Biophys 1958; 78:497-509.

HOOD & CAMPBELL. Is pK OK? N Engl J Med1982; 14: 864-865.

STEWART PA . Modern quantitative acid-base chemistry Can J Physiol Pharmacol. 1983 Dec;61(12):1444-61.

HARSTEN, BERG, MUTH. Importance of correct handling of samples for the results of blood gas analysis. Acta Anaesthesiol Scand 1988; 32: 365-368.

TAYLOR, REHDER, HYATT, PARKER. Clinical Respiratory Physiology SAUNDERS COMPANY, Philadelphia, 1989.

ROSE. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders MCGRAW-HILL International Editions, Third Ed., 1989.

SHAPIRO, HARRISON, CANE, TEMPLIN. Clinical Application of Blood Gases. YEAR BOOK MEDICAL PUBLISHER, Fourth Ed., 1989.

KOEPPEN, STANTON. Renal Physiology. MOSBY Year Book, 1992.

SIGGAARD-ANDERSEN O, FOGH-ANDERSEN N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. Acta Anaesthesiol Scand Suppl. 1995;107: 123-8.

GUYTON & HALL Textbook of Medical Physiology 10th ed SAUNDERS COMPANY, Philadelphia, 2000.

DUBOSE & HAMM. Acid-Base and Electrolyte Disorders. A companion book to Brenner & Rector's "The Kidney" .Saunders, Philadelphia 2002.

REHM M, CONZEN P, PETER K, FINSTERER U. The Stewart model: "Modern" approach to the interpretation of the acid-base metabolism Anaesthesist. 2004; 53(4):347-57.

WOOTEN E. Science review: quantitative acid-base physiology using the Stewart model. Crit Care. 2004 Dec;(6):448-52.

MARTIN C, RIOU B, VALLET B. Physiologie humaine appliqué. Arnette 2006

QUINTARD H, HUBERT S, ICHAI C. What is the contribution of Stewart's concept in acid-base disorders analysis? Ann Fr Anesth Reanim. 2007; (5):423-33.

KURTZ I, KRAUT J, ORNEKIAN V, NGUYEN MK. Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. Am J Physiol Renal Physiol 294: F1009–F1031, 2008.

NGUYEN MK, KAO L, KURTZ I. Calculation of the equilibrium pH in a multiple-buffered aqueous solution based on partitioning of proton buffering: a new predictive formula. Am J Physiol Renal Physiol. 2009; 296(6): F1521–F1529

Éléments constitutifs du nomogramme

WINTERS, LOWDER & ORDWAY. Observations on carbon dioxide tension during recovery from metabolic acidosis. J Clin Invest. 1958 May;37(5):640-645.

ASTRUP, JØRGENSEN, SIGGAARD-ANDERSEN, ENGEL. The Acid-Base Metabolism: a new approach. Lancet May 1960; 1034-1039.

SIGGAARD-ANDERSEN AND ENGEL. A new Acid-Base nomogram: an improved method for the calculation of the relevant blood acid-base data. Scandinav. J Clin & Invest. 1960 ; 12 : 177-186.

ALBERT, DELL & WINTERS. Quantitative displacement of acid-base equilibrium in metabolic acidosis. Ann Int Med 1967; 2: 312-322.

BRACKETT, WINGO, MUREN, SOLANO. Acid-base response to chronic hypercapnia in man. NEnglJMed 1969; 280: 124-130.

ARBUS, HEBERT, LEVESQUE, ETSTEN, SCHWARTZ. Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratoy alkalosis. NEnglJMed 1969; 280: 118-123.

VAN YPERSELE DE STRIHOU & FRANS. Nephron 1970; 7: 37.

VAN YPERSELE DE STRIHOU. Non-legarithmic acid-base diagrams. Lancet. May 1971; 29; 1(7709): 1134.

FLENLEY DC. Acid-Base Diagrams. Lancet July 1971; 160-161.

GENNARI, GOLDSTEIN & SCHWARTZ. The nature of the renal adaptation to chronic hypocapnia. J Clin Invest 1972; 51: 1722-1730.

P.R. LEVESQUE. Acid-Base Disorders : Application of Total Body Carbon Dioxide Titration in Anesthesia. Anesthesia and Analgesia, vol. 54, n°3, 1975.

NARINS, EMMETT Simple and mixed Acid-Base Disorders : A practical approach. Medicine 59, 3 : 161-187, 1980.

RODRIGUEZ, BAELE, MARSH, OKASAKI Central Neurogenic Hyperventilation in an Awake Patient with Brainstem Astrocytoma. Ann. Neurol 1982; 11 : 625-628.

WEST, HACKETT, MARET, ET AL. Pulmonary gaz exchange at the summit of Mount Everest. J Appl Physiol 1983; 55: 678-687

ADROGUE, RASHAD, GORIN, YACOUB, MADIAS. Assessing Acid-Base Satus in Circulatory failure NEJM 320, 20 : 1312-1316; 1989 + Editorial 1345-1346.

MOLFINO, NANNINI, MARTELLI , SLUTSKY . Respiratory arrest in near-fatal asthma.N Engl J Med 1991 Jan 31;324(5):285-8.

POTKIN, SWENSON. Resuscitation from Severe Acute Hypercapnia : Determinants of Tolerance and Survival. Chest, 1992, vol. 102 n° 6 : 1742-1745.

WATT J, SILVA P**.** Respiratory alkalosis and associated electrolytes in long-term ventilator dependent persons with tetraplegia. Spinal Cord. 2001 Nov;39(11):557-63.

AYAS, BERGSTROM, SCHWAB, NARR. Unrecognized severe postoperative Hypercapnia : a case of apneic oxygenation. Mayo Clin Proc 1998; 73,:51-54

MAZZEO, SPADA, PRACTICÓ, LUCANTO, SANTAMARIA Hypercapnia: what is the limit in paediatric patients? A case of near-fatal asthma successfully treated by multipharmacological approach. Paediatr Anaesth. 2004 Jul;14(7):596-603.

GROCOTT, MARTIN ET AL. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. N Engl J Med 2009; 360: 140-149.

Pathologies particulières

BISHOP, MYRON, WEINSFELDT. Sodium Bicarbonate administration during cardiac arrest. JAMA 1976; 235: 506-509.

WIJDICKS & HUBMAYR. Acute acid-base disorders associated with status epilepticus. Mayo Clin Proc 1994; 69: 1044-6.

DYBVIK, STRAND & STEEN. Buffer therapy during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation 1995; 29: 89-95.

STEIN, GOLDHABER, HENRY, MILLER. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. Chest 1996; 109: 78-91

GATTINONI & LISSONI Pathophysiology and diagnosis of repiratory acid-base disturbances in patients with critical illness. pg 297-311 in: Ronco & Rinaldo. Critical Care Nephrology Kluwer 1998

PAULEV P, ZUBIETA-CALLEJA G. Essentials in the diagnosis of acid-base disorders and their high altitude application. J Physiol Pharmacol. 2005 Sep;56 Suppl 4:155-70.

ZUBIETA-CALLEJA G, ZUBIETA-CASTILLO G, ZUBIETA-CALLEJA L, ARDAYA-ZUBIETA G, PAULEV P. Do over 200 million healthy altitude residents really suffer from chronic Acid-base disorders? Indian J Clin Biochem. 2011 Jan;26(1):62-5.

pH et Kaliémie

EDWARDS R, WINNIE A, RAMAMURTHY S. Acute hypocapneic hypokalemia: an latrogenic anesthetic complication. Anesth Analg. 1977 Nov-Dec;56(6):786-92.

SANCHEZ MG, FINLAYSON DC Dynamics of serum potassium change during acute respiratory alkalosis. Can Anaesth Soc J. 1978 Nov;25(6):495-8.

SWEADNER & GOLDIN. Active transport of sodium and potassium ions: mechanism, function, and regulation. N Engl J Med 1980 Apr 3;302(14):777-83.

ROSA RM, SILVA P, YOUNG JB, LANDSBERG L, BROWN RS, ROWE JW, EPSTEIN FH. Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. N Engl J Med. 1980 Feb 21;302(8):431-4.

COX. Potassium homeostasis. Med Clin North Am. 1981 ; 65 : 363-384.

EPSTEIN FH, ROSA RM. Adrenergic control of serum potassium N Engl J Med. 1983 Dec 8;309(23):1450-1.

BROWN MJ, BROWN DC, MURPHY MB. Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. N Engl J Med. 1983 Dec 8;309(23):1414-9.

WILLIAMS ME, GERVINO EV, ROSA RM, LANDSBERG L, YOUNG JB, SILVA P, EPSTEIN FH Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. N Engl J Med. 1985 Mar 28;312(13):823-7.

MUIR W, WAGNER A, BUCHANAN C**.** Effects of acute hyperventilation on serum potassium in the dog. Vet Surg. 1990 Jan-Feb;19(1):83-7.

SUZUKI H, HISHIDA A, OHISHI K, KIMURA M, HONDA N Role of hormonal factors in plasma K alterations in acute respiratory and metabolic alkalosis in dogs. Am J Physiol. 1990;258(2 Pt 2):F305-10

MORATINOS J, REVERTE M. Effects of catecholamines on plasma potassium: the role of alpha- and beta-adrenoceptors. Fundam Clin Pharmacol. 1993;7(3-4):143-53.

Adaptation à l'altitude

Rico Mendez, Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2001; 14(2): 90-98
Mounier Med Sci Sports Exerc. 2006 Aug;38(8):1410-7
Zubieta-Calleja Ind J Clin Biochem 2011 26(1) 62-65
Tufts, Am J Clin Nutr. 1985 Jul;42(1):1-11
Schoene, Am J Human Biol, 2005, 2(6), 663-8
Beall Am J Phys Anthropol. 1998 Jul;106(3):385-400
Vásquez R, Villena M, Altitude Med Biol Sep 2001, Vol. 2, No. 3 : 361 -367
Moraga FA. Wilderness Environ Med. 2002;13(1):31-5
Fatemian, J Appl Physiol, 2003, 94 (3), 1279-87
Robach J Appl Physiol, 1997, 82 (6), 1897-1904
Sime, Acta Andina 1995, 4(1) 13-24;
Taylor, Rehder, Hyatt, Parker : Chap 14 in Clinical Respiratory Physiology, 1989, Saunders
Santolaya, Respir Physiol, 1989 (77-2), 253-62
Grocott & Martin, NEJM 2009,360: 140-149
JB West, Integrative and Comparative Biology 2006 46(1):25-34;
Winslow, Samaja, West J Appl Physiol 1984 56: 109-116
Houston, J Appl Physiol 63 (2), 877-882

K : \USER\BA3311\TEXTES\BIBLES\ACIDEBAS.DOC (DISQ.)